

2280

**SYNTHESE EN EIGENSCHAPPEN
VAN
HOMOKUNEAAN-DERIVATEN**



N. B. M. ARTS

**SYNTHESE EN EIGENSCHAPPEN
VAN
HOMOKUNEAAN-DERIVATEN**

PROMOTOR : Prof.Dr. B. Zwanenburg

CO-REFERENT: Dr. A.J.H. Klunder

SYNTHESE EN EIGENSCHAPPEN VAN HOMOKUNEAAN-DERIVATEN

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN
DOCTOR IN DE WISKUNDE EN NATUURWETENSCHAPPEN
AAN DE KATHOLIEKE UNIVERSITEIT TE NIJMEGEN
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
PROF. DR. A. J. H. VENDRIK
VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DECANEN
IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN OP
VRIJDAG 29 SEPTEMBER 1978
DES NAMIDDAGS TE 2 UUR PRECIES

DOOR

NICOLAAS BARTHOLOMEUS MATHEUS ARTS

GEBOREN TE NIJMEGEN

Krips Repro – Meppel
1978

Aan allen, die direkt of indirekt een bijdrage hebben geleverd aan de totstandkoming van dit proefschrift betuig ik mijn hartelijke dank; met name wil ik de volgende personen noemen:

Hugo Weenen en Marian Tijhuis voor hun bijdrage in het experimenteel gedeelte.

Herman Brinkhof en Peter Sakkers voor het opnemen van vele NMR-spektra.

De medewerkers van de afdeling Organische Chemie voor het sfeervolle decor waartegen zich het onderzoek heeft afgespeeld.

Theo Oor en Wim van Luyn voor het voortreffelijke tekenwerk en Gerard Dekkers voor het fotografisch reproduceren hiervan.

Henny Wigman-Roeffen voor de uitstekende wijze waarop ze het manuscript heeft verzorgd.

Dit onderzoek werd verricht onder auspiciën van de Stichting Scheikundig Onderzoek in Nederland (SON) met financiële steun van de Nederlandse Organisatie voor Zuiver-Wetenschappelijk Onderzoek (ZWO).

Aan mijn ouders

voor Ans, Colette en Sabijn

I N H O U D

Hoofdstuk 1

INLEIDING.....	1
1.1. De elektrofiële substitutie aan een verzadigd koolstofatoom.....	1
1.2. Doel van het onderzoek.....	13
1.3. Nomenclatuur.....	13
1.4. Indeling van het proefschrift.....	15
1.5. Referenties.....	17

Hoofdstuk 2

SYNTHESE VAN HOMOKUNEEAN BRUGGEHOOFDACETATEN.....	19
2.1. Inleiding.....	19
2.1.1. Zilver(I) gekatalyseerde isomerisatie van gespannen polycyclische kooisystemen.....	22
2.1.2. Synthese van het homokubaansysteem.....	28
2.2. Resultaten en Diskussie.....	32
2.2.1. Synthese van 1-broompentacyclo[4.3.0.0 ^{2,5} . 0 ^{3,8} .0 ^{4,7}]nonaan-9-on ethyleenketaal 4-carbonzuur.....	32
2.2.2. Synthese van 1-broom-4-acetoxihomokuneeaan-9-on ethyleenketaal, 4-acetoxihomokuneeaan-9-on ethyleenketaal en 1-broom-4-acetoxihomo- kuneeaan.....	32
2.3. Experimenteel gedeelte.....	61
2.4. Referenties.....	78

Hoofdstuk 3

HOMOKETONISATIE VAN HOMOKUNEYL-4-ACETATEN.....	83
3.1. Inleiding.....	83
3.2. Resultaten.....	84
3.2.1. De door base geïnduceerde homoketonisatie van 1-broom-4-acetoxymokuneaan-9-on ethyleenketaal.....	84
3.2.2. De door base geïnduceerde homoketonisatie van 4-acetoxymokuneaan-9-on ethyleen- ketaal.....	99
3.2.3. De door base geïnduceerde homoketonisatie van 1-broom-4-acetoxymokuneaan.....	101
3.3. Diskussie.....	105
3.4. De door zuur geïnduceerde homoketonisatie van 1-broom-4-acetoxymokuneaan-9-on ethyleenketaal....	111
3.5. Experimenteel gedeelte.....	116
3.6. Referenties.....	122

Hoofdstuk 4

SYNTHESE EN HOMOKETONISATIE VAN 5-GESUBSTITUEERDE HOMO- KUNEYL-4-ACETATEN.....	125
4.1. Inleiding.....	125
4.2. Resultaten.....	126
4.2.1. Synthese van 4-acetoxymokuneaan en 4-acetoxymokuneaan-5-carbomethoxymokuneaan....	126
4.2.2. De door base geïnduceerde homoketonisatie van 4-acetoxymokuneaan-5-carbomethoxymokuneaan en 4-acetoxymokuneaan-5-carbomethoxymokuneaan.....	132
4.3. Experimenteel gedeelte.....	141
4.4. Referenties.....	148

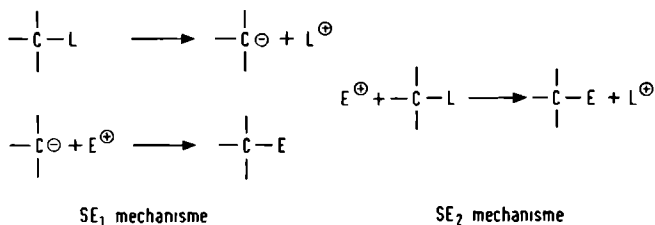
APPENDIX.....	151
Inleiding.....	151
Resultaten.....	152
Experimenteel gedeelte.....	156
Referenties.....	159
 SUMMARY.....	 161
 CURRICULUM VITAE.....	 172

INLEIDING

1.1. De elektrofiële substitutie aan een verzadigd koolstof-atoom

De elektrofiële substitutiereactie aan een verzadigd (sp^3 gehybridiseerd) koolstofatoom waarbij koolstof de "leaving" groep is (SE reactie), werd uitvoerig bestudeerd door Cram en medewerkers¹. Een dergelijke substitutiereactie kan zowel monomolekulaair (SE_1) als bimolekulaair (SE_2) verlopen (Schema 1.1).

SCHEMA 11



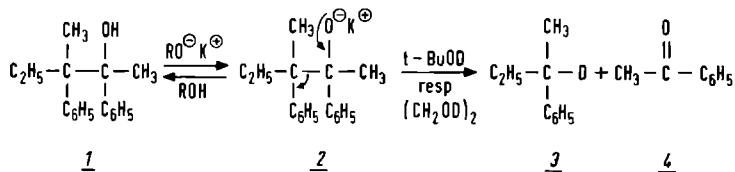
L = 'leaving' groep met ingebouwde elektronenbron

E = elektrofiel reagens

Cram heeft deze substitutiereacties, met name het SE_1 type, uitgebreid bestudeerd in acyclische alcoholen. Een voorbeeld hiervan is de carbonylvormende splitsing van optisch actief 2,3-difenyl-3-methyl-2-pentanol 1 onder invloed van base (Schema 1.2).

In verbinding 1 en andere acyclische systemen die door Cram zijn onderzocht, speelt de aard van het oplosmiddel een belangrijke rol bij het stereochemisch verloop van de elektrofiële substitutiereactie. Een netto *inversie* van configuratie treedt op in oplosmiddelen met een hoge dielektrische konstante die bovendien goede protondonoren zijn, zoals ethyleenglykol [$\epsilon(20^\circ) = 35$].

SCHEMA 1 2



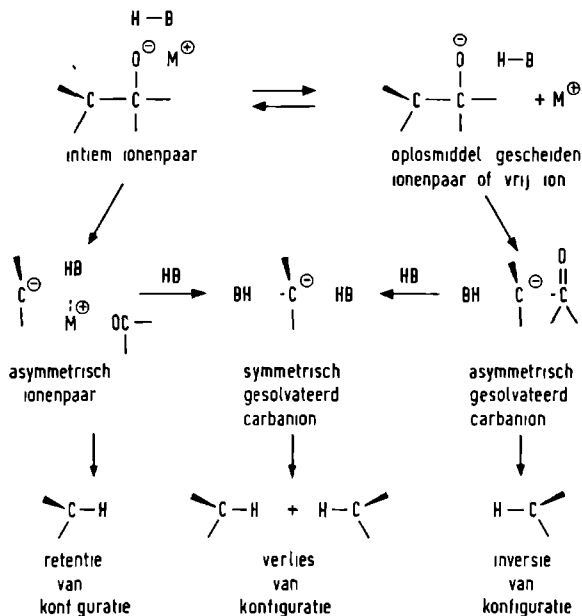
88 % netto retentie in t-BuOD

65 % netto inversie in (CH₂OD)₂

In oplosmiddelen met een lage diëlektrische konstante, zoals *tert.* butylalkohol [$\epsilon(19^\circ) = 11$], vindt de elektrofiele substitutie voornamelijk plaats met *retentie* van configuratie.

Een mechanisme dat op bevredigende wijze deze resultaten verklaart, is weergegeven in Schema 1.3.

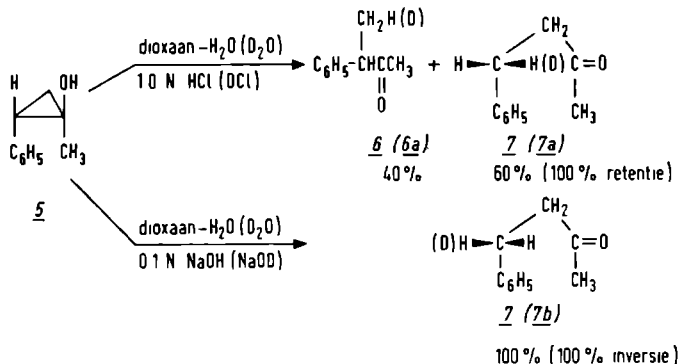
SCHEMA 1 3



In dit schema, opgesteld door Cram¹, wordt het alkoxide weergegeven als een gesolvateerd intiem ionenpaar dat in

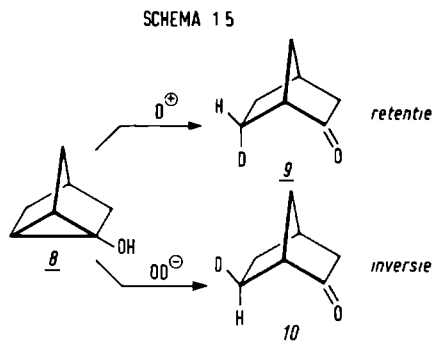
evenwicht is met oplosmiddel gescheiden of vrije ionen. In oplosmiddelen met een lage diëlektrische konstante, splitst het intiem ionenpaar zich in een asymmetrisch ionenpaar, dat aan de voorkant is gesolvateerd door protondonoren en de "leaving" groep. Dit deeltje kan onmiddellijk door protonering het produkt geven waarbij de konfiguratie behouden blijft (retentie), of het kan verder dissociëren tot een symmetrisch gesolvateerd vrij carbanion, dat na protonering een racemisch produkt oplevert. Zelfs als het asymmetrisch ionenpaar aan de achterzijde is gesolvateerd, is protonering van deze zijde bijzonder onwaarschijnlijk, omdat een "produktgescheiden" ionenpaar gevormd zou worden, hetgeen in een niet polair oplosmiddel energetisch zeer ongunstig is. In oplosmiddelen met een hoge diëlektrische konstante zullen voornamelijk oplosmiddel gescheiden ionenparen of "vrije" ionen voorkomen, die bij splitsing carbanionen geven die aan de voorkant zijn gesolvateerd door de "leaving" groep en aan de achterzijde door het oplosmiddel. Als het medium proton-donerend is, zal de protonering voornamelijk plaatsvinden aan de achterzijde van het anion als gevolg van de afscherming van de voorkant door de "leaving" groep. Het resultaat is dan voornamelijk *inversie* van konfiguratie. Echter de "leaving" groep kan ook worden vervangen door oplosmiddelmolekulen waardoor een symmetrisch gesolvateerd carbanion ontstaat, dat na protonering een racemisch produkt geeft.

De ringopening van cyclische alcoholen onder invloed van base en zuur kan eveneens worden opgevat als een elektrofiele substitutiereactie aan verzadigde koolstof. In tegenstelling tot de acyclische alcoholen blijft de "leaving" groep (de nieuw gevormde carbonylfunctie) in dit geval in hetzelfde molekuul aanwezig. Door DePuy en medewerkers² werd de ringopening van optisch actief *trans*-2-fenyl-1-methylcyclopropanol 5, zowel onder zure (SE_2) alsook onder basische (SE_1) omstandigheden uitgebreid bestudeerd (Schema 1.4).



De ringopening bleek in beide gevallen stereospecifiek te verlopen, doch met tegengestelde stereochemie. Onder zure omstandigheden (1.0 N HCl in dioxaan/H₂O 1:1) verliep de ringopening niet regiospecifiek, er werd een mengsel van 6 en 7 verkregen. De vorming van deze laatste verbinding (bepaald voor 7a) verloopt met volledige *retentie* van configuratie. Onder basische omstandigheden (0.1 N NaOH in dioxaan/H₂O 1:1) werd uitsluitend 4-fenyl-2-butanon 7 verkregen waarvan de vorming, bepaald voor 7b, met volledige *inversie* van configuratie verloopt. Dit laatste resultaat is in overeenstemming met het mechanisme van Cram voor een SE₁ proces, hoewel de hoge mate van stereospecificiteit (100% *inversie*) opmerkelijk is. Door Cram werd voor acyclische alcoholen nooit meer dan maximaal circa 65% *inversie* verkregen. Helaas werd de ringopening van 5 alleen onderzocht in dioxaan/H₂O (1:1), zodat de invloed van het oplosmiddel op deze ringopening onbekend is. Deze beperking tot slechts één oplosmiddelkombinatie is merkwaardig, omdat reeds enkele jaren daarvoor door Nickon en medewerkers³ de cyclopropanolringopening in een meer complex systeem, nl. het nortricyclanol 8, was bestudeerd, waarbij de stereochemische resultaten niet in overeenstemming bleken te zijn met Cram's hypothese. In verband met hun interesse in het homo-enolisatie/homoketonisatie fenomeen

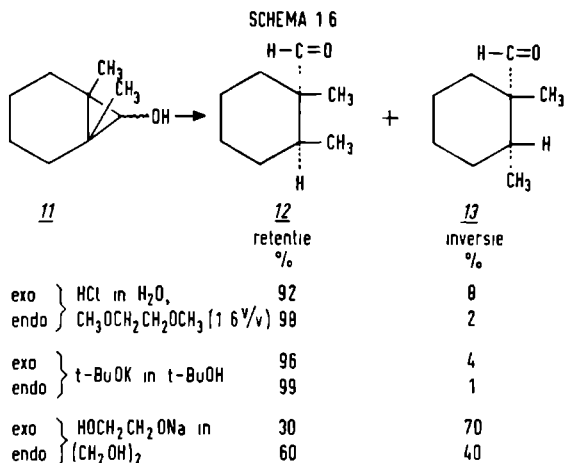
(zie § 3.1) hebben zij zowel de zure als de base gekataly-
seerde ringopening onderzocht (Schema 1.5).



Ook hier is de cyclopropanolringopening onder beide kondi-
ties een stereospecifiek proces, echter de stereochemie is
tegengesteld. *Retentie* van configuratie (>90%) onder zure
omstandigheden en *inversie* van configuratie (>94%) onder
basische omstandigheden. In scherpe tegenstelling met de
resultaten van Cram, blijkt de stereochemie van de base ge-
katalyseerde cyclopropanolringopening in 8 volkomen on-
afhankelijk te zijn van het oplosmiddel. Zowel met kalium-
tert. butoxide in *tert.* butylalcohol ($\epsilon = 11$) als met na-
triummethoxide in methanol ($\epsilon = 34$) vindt opening plaats
uitsluitend met *inversie* van configuratie (>94%). Op grond
van Cram's theorie zou men in *tert.*butylalcohol voorname-
lijk *retentie* en in methanol voornamelijk *inversie* van kon-
figuratie verwachten.

Naar aanleiding van deze afwijkende stereochemische re-
sultaten werd door Wharton en Bair⁴ de cyclopropanolring-
opening bestudeerd in een eenvoudiger bicyclisch systeem,
nl. het *exo*- en *endo*-7-hydroxy-1,6-dimethylbicyclo[4.1.0]
heptaan 11 (Schema 1.6). Evenals bij het *trans*-2-fenyl-
1-methylcyclopropanol 5 van DePuy² en het nortricyclanol 8
van Nickon³ werd onder zure omstandigheden zowel bij de
exo- als bij de *endo*-verbinding 11 uitsluitend ringopening
waargenomen met *retentie* van configuratie (>92%). Onder
basische omstandigheden bleek de stereochemie van de

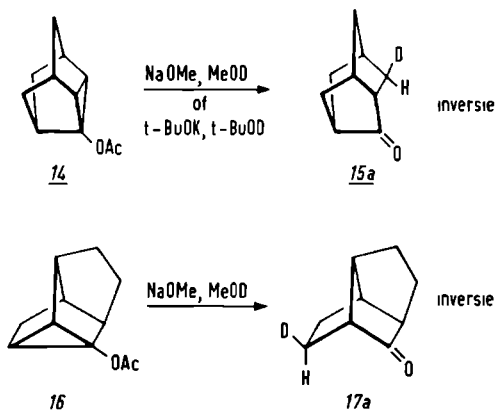
ringopening sterk afhankelijk te zijn van het gebruikte oplosmiddel.



Met kalium-*tert.* butoxide in *tert.* butylalcohol werd hoofdzakelijk *retentie* van configuratie ($\geq 96\%$) waargenomen, zowel voor de *endo*- als de *exo*-alcohol. Met natriumglykoxide in ethyleenglykol werd voor de *exo*-verbinding 70% *inversie* en voor de *endo*-verbinding 60% *retentie* gevonden. Deze stereochemische resultaten zijn in overeenstemming met Cram's mechanisme voor elektrofiele substitutie aan verzadigde koolstof. Het verschil in stereochemisch resultaat uitgaande van de *exo*- (40% netto *inversie*) respektievelijk de *endo*-alcohol (20% netto *retentie*) in ethyleenglykol, wijst er echter op, dat niet alleen het karakter van het oplosmiddel, maar ook de configuratie van de uitgangsstof een belangrijke rol speelt bij de ringopening. Deze konklusie wordt in zekere zin bevestigd door het werk van Nickon aan het nortricyclanol 8. In deze tricyclische alcohol is de cyclopropanolring ingebouwd in een star koolstofskelet, waardoor structurele effecten aanzienlijk belangrijker kunnen worden dan oplosmiddeleffecten. Zeer recent (1975) zijn door Nickon en medewerkers⁵ de resultaten gepubliceerd van de cyclopropanolringopening in twee nieuwe polycyclische

verbindingen, nl. het 2-acetoxynorbornaan 14 en het 2-acetoxynorbornaan 16 (Schema 1.7).

SCHEMA 1.7

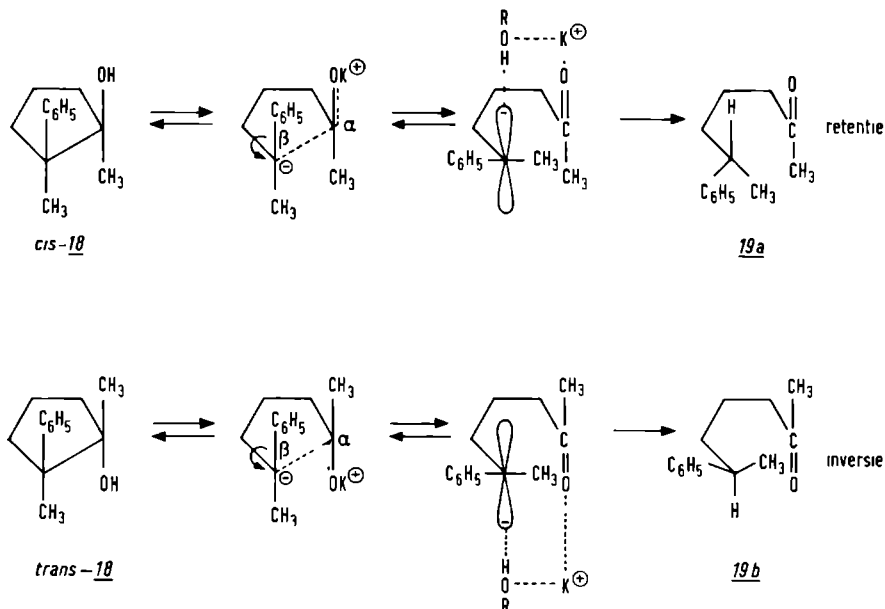


Evenals in het nortricyclanol 8 is ook hier de cyclopropanolring ingebouwd in een star koolstofskelet. Bij behandeling met base bleek de ringopening in beide gevallen plaats te vinden met overwegend *inversie* van configuratie. Gezien de opmerkelijk hoge mate van *inversie* waargenomen bij de base gekatalyseerde ringopening van het *trans*-2-fenyl-1-methylcyclopropanol 5 en het nortricyclanol 8, is het waarschijnlijk dat in cyclische alcoholen de "leaving" groep niet volledig wordt gescheiden van het gevormde carbanionische deeltje, doch dat er een aanzienlijke afscherming optreedt. Om dit facet nader te onderzoeken, werd door Hoffman en Cram⁶ de base geïnduceerde ringopening van *cis*- en *trans*-1,2-dimethyl-2-fenylcyclopentanol 18 bestudeerd.

De hierbij verkregen stereochemische resultaten werden vergeleken met die van de overeenkomstige acyclische alcohol 1 (Schema 1.2). Ze vonden dat de stereochemie in *tert.* butylalcohol met kalium-*tert.* butoxide sterk afhankelijk was van de configuratie van de alcohol. *Cis*-18 gaf 6-fenyl-2-heptanon 19a met circa 61% netto *retentie* van configuratie, terwijl *trans*-18 het 6-fenyl-2-heptanon 19b

opleverde met circa 56% netto *inversie*. Onder nagenoeg dezelfde omstandigheden gaf de acyclische alcohol 1 het 2-fenylbutaan met 88% *retentie* van configuratie. Op grond van deze resultaten stelde Cram een rotatiemechanisme voor, dat deze opmerkelijke stereochemische verschillen zou kunnen verklaren (Schema 1.8).

SCHEMA 1.8

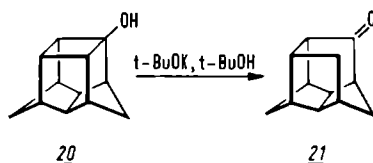


Na splitsing van de α - β binding vindt er een rotatie plaats waarvan de richting door sterische factoren wordt bepaald. De richting die is aangegeven in Schema 1.8 is hierbij het meest gunstig en leidt na protonering tot 19a respectievelijk 19b. Op analoge wijze werd door Cram⁶ de stereospecificiteit verklaard die optreedt bij de base gekatalyseerde opening van het cyclopropanol 5. Het resultaat van de *endo/exo*-alcohol 11 in ethyleenglycol werd echter niet in de discussie betrokken. Uit molekuulmodellen blijkt, dat het rotatiemechanisme geen verklaring geeft voor de 40% *inversie* van configuratie die optreedt in de *endo*-alcohol 11.

Het rotatiemechanisme geeft ook geen verklaring voor de stereospecificiteit (inversie) van de base gekatalyseerde cyclopropanolringopening in de polycyclische cyclopropanolen 8, 14 en 16. Immers, door de starheid van deze systemen kan geen rotatie plaatsvinden.

Tot 1971 was de cyclopropanolringopening in het nortri-cyclaansysteem van Nickon het enige voorbeeld van een elektrofiele substitutiereactie in een star polycyclisch systeem waarin de stereochemie eenduidig was vastgesteld. In 1965 beschreven twee onafhankelijke groepen, nl. Howe en Winstein⁷, en Fukunaga⁸ weliswaar de base gekatalyseerde kooiopening van de zgn. vogelkooialcohol 20 tot het halfkooiketone 21 (Schema 1.9), maar zij verzuimden om de stereochemie van de reactie te bepalen.

SCHEMA 1.9



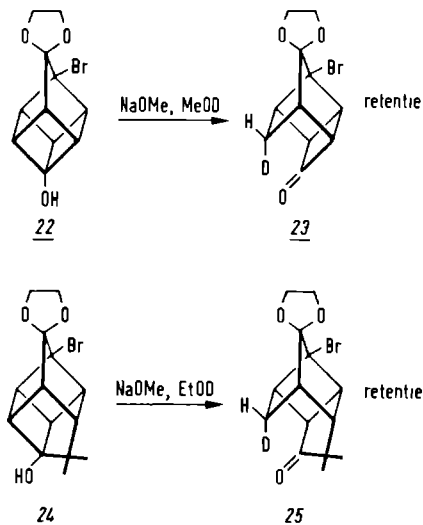
Op grond van de stereochemische resultaten bij de ringopening van cyclopropanolen^{2,3} kwamen zij tot de, naar later bleek, onjuiste aanname dat de cyclobutanolringopening hier plaats zou vinden met inversie van configuratie.

In 1971 slaagden Klunder en Zwanenburg⁹ erin de bruggehoofd gesubstitueerde homokubylalcohol 22 en 1,3-bis-homokubylalcohol 24 te synthetiseren, waardoor het mogelijk werd de kooiopening in deze gespannen polycyclische verbindingen te bestuderen (Schema 1.10).

Onder invloed van natriummethoxide in methanol respectievelijk ethanol vindt in beide gevallen een regiospecifieke kooiopening of homoketonisatie (zie § 3.1 voor toelichting) plaats, waarbij uitsluitend protonering van de C₇ *endo*-respectievelijk C₈ *endo*-positie geschniedt. De base gekata-

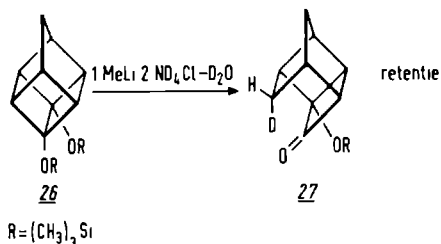
lyseerde cyclobutanolringopening in deze polycyclische systemen wordt dus gekenmerkt door *retentie* van configuratie.

SCHEMA 1 10



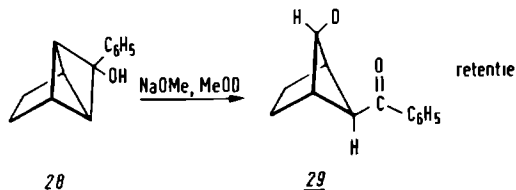
Eenzelfde stereochemisch resultaat, nl. *retentie* van configuratie, werd ook gevonden door Miller en Dolce¹⁰ die de base gekatalyseerde homoketonisatie van 4,5-bistrimethylsilyloxyhomokubaan 26 onderzochten (Schema 1.11).

SCHEMA 1 11



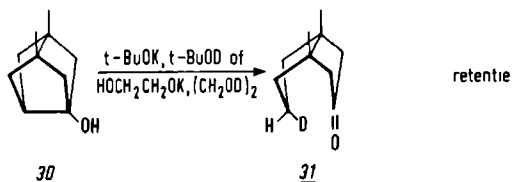
Door Padwa en Eisenberg¹¹ werd de ringopening beschreven van het tricyclo[3.2.0.0^{2,6}]heptanol 28 (Schema 1.12). Ook zij vonden onder invloed van base uitsluitend *retentie* van configuratie voor deze cyclobutanolringopening.

SCHEMA 1 12



Een cyclopentanolringopening in een star polycyclisch systeem werd bestudeerd door Borden en medewerkers¹². Zowel onder invloed van natriumglykoxide in ethyleenglykol als kalium-*tert.* butoxide in *tert.* butylalcohol vindt de ringopening in 3,7-dimethyltricyclo[3.3.0.0^{3,7}]oktaan-1-ol **30** uitsluitend met *retentie* van configuratie plaats (Schema 1.13).

SCHEMA 1 13



Gezien de hierboven genoemde stereochemische resultaten voor de ringopening in gespannen polycyclische verbindingen waarin een cyclobutanol- of een cyclopentanolring is ingebouwd, werd door de groep van Borden¹³ verificatie van de veronderstelde stereochemie van de base gekatalyzeerde kooiopening van de vogelkooialcohol **20** van Howe, Winstein en Fukunaga nodig geacht. Zowel in polair als apolair milieu bleek echter ook hier, in tegenstelling tot de aanname, de cyclobutanolringopening te verlopen met uitsluitend *retentie* van configuratie.

De base gekatalyzeerde ringopening van cycloalkanolen is een complexe reactie waarop, zoals uit het bovenstaande literatuuroverzicht mag blijken, niet zonder meer het door Cram ontwikkelde SE_1 mechanisme voor acyclische alcoholen (Schema 1.3) toepasbaar is. Zoals door Cram zelf al is aan-

getoond voor een eenvoudig cyclopentanolstelsel, speelt het feit dat de koolstof "leaving" groep in het molekuul blijft daarbij een grote rol. Daardoor kunnen intramoleculaire factoren, zoals structuureffecten, veel belangrijker worden dan intermoleculaire factoren, zoals invloed van het oplosmiddel. In monocyclische alcoholen kunnen de stereochemische resultaten op bevredigende wijze worden verklaard door het rotatiemechanisme van Cram (Schema 1.8). De polycyclische alcoholen gedragen zich echter duidelijk als een aparte groep substraten in deze base gekatalyseerde elektrofiële substitutiereactie. In het oog springend binnen deze groep is ongetwijfeld de gehele omkering in stereochemie van volledige *inversie* van configuratie voor de base gekatalyseerde cyclopropanolringopening in nortricyclanol 8, 2-acetoxyltriaxaan 14 en 2-acetoxylcyclotriaxaan 16 naar volledige *retentie* van configuratie voor de cyclobutanolringopening in het homokubanol 22, 1,3-bishomokubanol 24, vogelkooialcohol 20 en tricyclo[3.2.0.0^{2,6}]heptanol 28 en voor de cyclopentanolringopening in 3,7-dimethyltricyclo[3.3.0.0^{3,7}]oktanol 30. Dit opmerkelijke verschil in stereochemie kan worden veroorzaakt hetzij door het bijzondere karakter van de cyclopropaanring vergeleken met de cyclobutaan- en cyclopentaanring, hetzij door de structuurkarakteristieken van het polycyclische systeem waarin de cyclopropanolring ligt opgesloten. In tegenstelling tot de hierboven beschreven polycyclische alcoholen waarin een cyclobutanol- of cyclopentanolring is ingebouwd, vertonen de door Nickon onderzochte polycyclische cyclopropanolen een grote overeenkomst in structuur. Om die reden is het niet ondenkbaar, dat de inversie van configuratie waargenomen door Nickon voor het nortricyclaan-, triaxaan- en cyclotriaxaansysteem niet een algemene eigenschap is voor de base gekatalyseerde ringopening van cyclopropanolen ingebouwd in een polycyclisch systeem, maar dat het een typische eigenschap is van juist deze substraten.

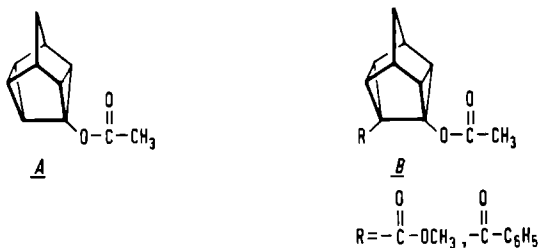
Gezien de interesse binnen de Nijmeegse groep voor de

chemie van gespannen polycyclische verbindingen, lag het voor de hand deze problematiek nader te bestuderen aan andersoortige gespannen polycyclische structuren waarin een cyclopropanolringsysteem aanwezig is.

1.2. Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek dat in dit proefschrift is beschreven, is de synthese van een aantal gespannen polycyclische kooiverbindingen waarin een cyclopropanolring is ingebouwd en de bestudering van de elektrofiële substitutiële reactie (SE type) aan deze verbindingen zowel onder basische als zure omstandigheden, met het oogmerk na te gaan of de stereochemie van deze SE reacties wordt beïnvloed door de spanning aanwezig in het totale systeem. Kooiverbindingen die in dit verband zijn onderzocht zijn de homokuneanen van het type A en B (Fig. 1.1).

FIG 11



1.3. Nomenclatuur

De in dit proefschrift beschreven kooiverbindingen worden in de tekst hoofdzakelijk aangeduid met hun triviale namen, terwijl in het experimenteel gedeelte de systematische namen volgens de nomenclatuurregels van de IUPAC^{14,15} worden gehanteerd.

Deze regels zijn:

1. De voorvoegsels bicyclo, tricyclo etc. geven het aantal bindingen aan dat in een polycyclisch systeem moet worden verbroken om een open alifatische koolwaterstof te verkrijgen.
2. De grootst mogelijke ring in het molekuul wordt als hoofd-ring vastgelegd.
3. Als hoofbrug geldt de langste binding die de hoofdring overspant. Zijn er meerdere koolstofbruggen met een gelijk aantal koolstofatomen, dan wordt die brug genomen die de hoofdring zo symmetrisch mogelijk verdeelt.
4. De hoofdring, overspannen door de hoofbrug, vormt een bicyclisch systeem, dat volgens de gebruikelijke methode wordt genummerd (beginnen bij het bruggehoofd atoom en vervolgens langs de brug met de meeste koolstofatomen).
5. De overige bruggen worden aangeduid door extra getallen voorzien van kleine indices, die respectievelijk aangeven het aantal koolstofatomen in de brug en de nummers van de aanknopingspunten aan het bicyclische systeem. Wanneer meerdere systematische namen mogelijk zijn die slechts in indices verschillen, wordt uitsluitend de naam met de laagste indices gebruikt.
6. Tenslotte wordt door de achtervoegsels butaan, pentaan etc. het aantal koolstofatomen in het systeem aangegeven.

Worden deze regels voor het homokuneaansysteem A (Fig. 1.2) gevolgd, dan blijkt uit regel 1, dat vijf bindingen verbroken moeten worden om dit systeem om te zetten in een open alifatische verbinding: het voorvoegsel is dus pentacyclo. Het voorvoegsel geeft het aantal ringen aan in het systeem. Dit aantal is zonder regel 1 niet altijd even gemakkelijk vast te stellen. De volgende stap is het bepalen van de hoofdring en de hoofbrug, die tesamen een bicyclisch systeem vormen. De grootst mogelijke ring in het homokuneaansysteem A is de hoofdring B (Fig. 1.2).

A

B

hoofdring

C

hoofdring
en
hoofbrug

D

hoofdring
hoofbrug
overige bruggen

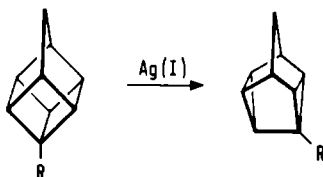
—————
+++++

1.4. INDELING VAN HET PROEFSCHRIFT

In Hoofdstuk 2 wordt een literatuuroverzicht gegeven van de zilver(I) gekatalyzeerde isomerisatie van gespannen polycyclische kooisystemen, met name toegespitst op de isomerisatie van het homokubaan- naar het homokuneaansysteem

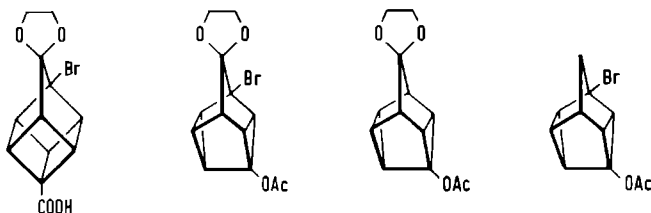
(Schema 1.14). In dit hoofdstuk wordt verder de synthese

SCHEMA 114



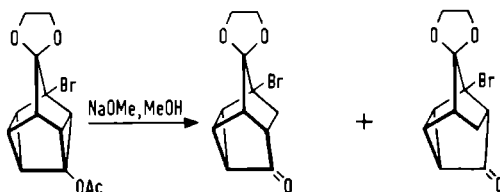
besproken van het homokubaanskelet. Het homokubaan-4-carbonzuur vormt de uitgangsstof voor de bereiding van een drietal homokuneylacetaten (Figuur 1.3).

FIG 13



Hoofdstuk 3 behandelt de homoketonisatie van deze homokuneylacetaten. Onder basische omstandigheden worden deze acetaten omgezet in halfkooiverbindingen (Schema 1.15). De door zuur geïnduceerde homoketonisatie wordt eveneens be-

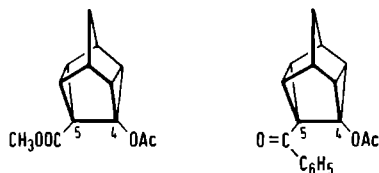
SCHEMA 115



sproken. Uitvoerig wordt aandacht besteed aan de structuuropheldering van deze halfkooiketonen en aan de stereochemie van de cyclopropanolringopening. De structurele relatie tussen de halfkooiketonen wordt bevestigd door enkele chemische omzettingen.

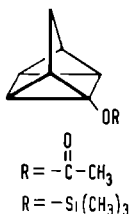
In Hoofdstuk 4 wordt de synthese en homoketonisatie beschreven van het 4-acetoxy-5-carbomethoxyhomokuneaan en het 4-acetoxy-5-benzoylhomokuneaan (Figuur 1.4).

FIG 14



In de Appendix wordt kort besproken via welke synthesesewegen werd getracht een gefunctionaliseerd quadricycloaan te synthetiseren (Figuur 1.5).

FIG 15



De inhoud van Hoofdstuk 3 en een deel van de inhoud van Hoofdstuk 2 is reeds gepubliceerd^{16,17}.

1.5. REFERENTIES

1. D.J. Cram, "Fundamentals of Carbanion Chemistry", pg. 137-158, Academic Press, New York, 1965.
2. C.H. DePuy, F.W. Breitbeil en K.R. DeBruin, J. Amer. Chem. Soc. 88, 3347 (1966).
3. A. Nickon, J.L. Lambert, R.O. Williams en N.H. Werstiuk, *ibid.* 88, 3354 (1966).
4. P.S. Wharton en T.I. Bair, J. Org. Chem. 31, 2480 (1966).
5. A. Nickon, D.F. Covey, G.D. Pandit en J.J. Frank, Tetrahedron Lett. 3681 (1975).

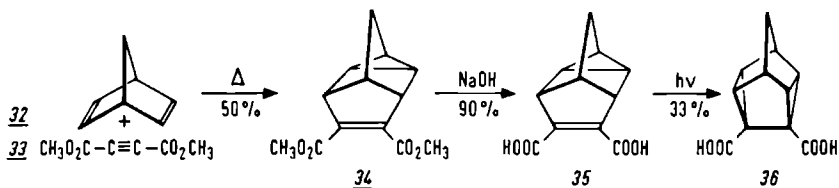
6. T.D. Hoffman en D.J. Cram, J. Amer. Chem. Soc. 91, 1009 (1969).
7. R. Howe en S. Winstein, *ibid.* 87, 915 (1965).
8. T. Fukunaga, *ibid.* 87, 916 (1965).
9. B. Zwanenburg en A.J.H. Klunder, Tetrahedron Lett. 1717 (1971);
A.J.H. Klunder en B. Zwanenburg, *ibid.* 1721 (1971);
A.J.H. Klunder en B. Zwanenburg, Tetrahedron 29, 161 (1973);
A.J.H. Klunder en B. Zwanenburg, *ibid.* 29, 1683 (1973).
10. R.D. Miller en D.L. Dolce, Tetrahedron Lett. 1023 (1977).
11. A. Padwa en W. Eisenberg, J. Amer. Chem. Soc. 94, 5852 (1972).
12. W.T. Borden, V. Varma, M. Cabell en T. Ravindranathan, *ibid.* 93, 3800 (1971).
13. A.B. Crow en W.T. Borden, Tetrahedron Lett. 1967 (1976).
14. J. Meinwald en J.K. Crandall, J. Amer. Chem. Soc. 88, 1292 (1966).
15. J. Meinwald en Y.C. Meinwald in "Advances in Alicyclic Chemistry", vol. I, pg. 2-5 (1966), Ed. H. Hart en G. Karabatsos.
16. N.B.M. Arts, A.J.H. Klunder en B. Zwanenburg, Tetrahedron Lett. 2359 (1976).
17. N.B.M. Arts, A.J.H. Klunder en B. Zwanenburg, Tetrahedron 34, 1271 (1978).

Synthese van homokuneaan bruggehoofdacetaten

2.1. INLEIDING

In 1964 slaagden Eaton en Cole^{1,2} erin het zeer energierijke kubaanmolekuul te synthetiseren. Dit ondanks de zeer ontmoedigende berekeningen van Weltner³, waaruit bleek dat kubaan 80 kcal minder stabiel zou zijn dan zijn isomeer, het cyclo-oktatetraeen. De spanningsenergie van kubaan is later experimenteel bepaald op 157 kcal/mol⁴, een waarde die goed overeenkomt met de door Weltner berekende spanningsenergie. De succesvolle synthese van kubaan betekende het begin van intensief onderzoek naar de synthesemogelijkheden en eigenschappen van dergelijke zeer gespannen kooisystemen. Verbindingen met fraaie namen als het basketaan^{5,6} en asteraan⁷ werden reeds korte tijd later gesynthetiseerd. Het homokuneaan* kooisysteem⁸ werd in 1966 voor het eerst vermeld in de literatuur. Het betreft hier de synthese van pentacyclo[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}.0^{5,7}]nonaan 4,5-dicarbonzuur 36 dat werd verkregen door fotochemische cyclisatie van het homo Diels-Alder addukt 35 (Schema 2.1).

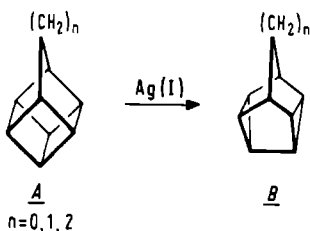
SCHEMA 2 1



*De wigvormige structuur van het koolwaterstof was voor Cassar, Eaton en Halpern⁹ aanleiding hieraan de naam kuneaan te geven (afgeleid van het Latijnse woord *cuneus*, hetgeen wig betekent).

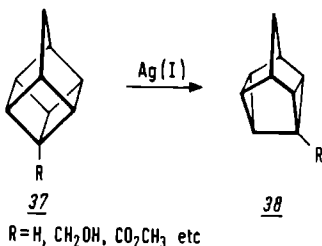
De structuur van het dicarbonzuur 36 werd ondubbelzinnig vastgesteld met behulp van röntgendiffractie. De opbrengst aan dicarbonzuur 36, uitgaande van norbornadieen 32 en dimethylacetyleneedicarboxylaat 33, was laag, nl. slechts 14%^{8,10}. Het homokuneaanstelsel werd aanzienlijk beter toegankelijk, toen in 1970 werd gevonden¹¹ dat gespannen kooi-verbindingen van het type A onder invloed van het overgangsmetaalion zilver(I) in hoge opbrengst isomeriseren tot de thermodynamisch stabielere kooi-verbindingen van het kuneaan-type B (Schema 2.2). Zo isomeriseren de homokubaanderivaten

SCHEMA 2 2



37 (A met $n = 1$) onder invloed van zilver(I) in hoge opbrengst tot de homokuneaanverbindingen 38^{12,13} (Schema 2.3).

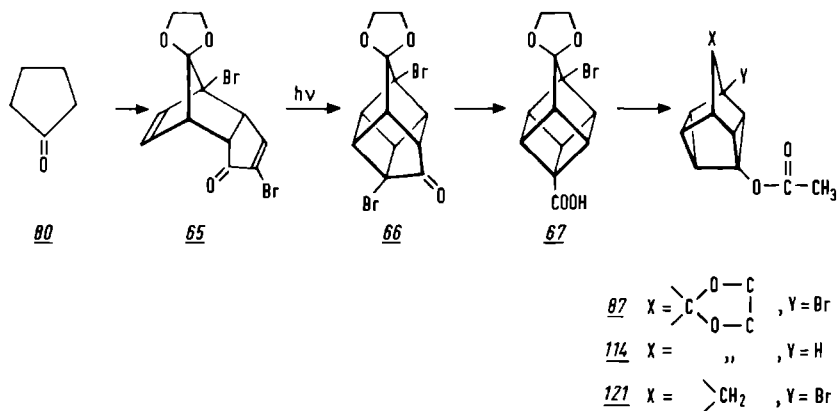
SCHEMA 2 3



Door variaties aan te brengen in het substitutiepatroon van het homokubaanstelsel kunnen op deze wijze in principe talrijke gefunctionaliseerde homokuneaanverbindingen worden gesynthetiseerd. Het is evenwel duidelijk, dat de praktische bruikbaarheid van deze synthese nu sterk afhankelijk is van de toegankelijkheid van de homokubaanverbindingen.

Sinds 1968 is in onze werkgroep onderzoek verricht naar de synthese en eigenschappen van gefunctionaliseerde homokubaanverbindingen. Op grond van deze ervaringen kan worden gesteld, dat het homokubaansysteem op betrekkelijk eenvoudige wijze en in een goede totaalopbrengst kan worden verkregen uit goedkope uitgangsstoffen. Het lag daarom voor de hand de synthese van de voor het onderzoek benodigde homokuneaanverbindingen te synthetiseren volgens de zilver(I) gekatalyseerde isomerisatie van de overeenkomstige homokubanen. Het principe van deze synthese is weergegeven in Schema 2.4.

SCHEMA 2.4

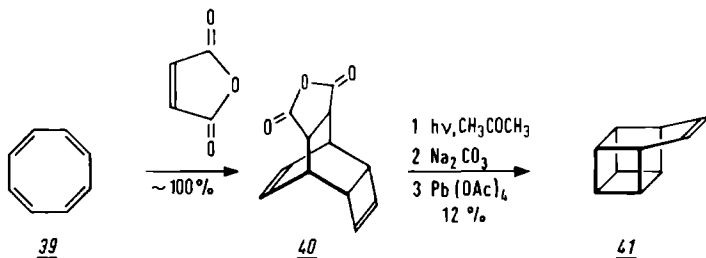


In dit hoofdstuk zal in § 2.1.1 een overzicht worden gegeven van de zilver(I) gekatalyseerde isomerisatie van gespannen polycyclische kooiverbindingen, met name toegepast op de isomerisatie van het homokubaan- naar het homokuneansysteem. In § 2.1.2 zullen de synthesesmogelijkheden om tot het homokubaanskelet te komen, worden besproken. In § 2.2 tenslotte, worden de resultaten beschreven van pogingen om langs de in Schema 2.4 beschreven route enkele gefunctionaliseerde 4-homokuneylacetaten te bereiden. De synthese van 4,5-digesubstitueerde homokuneanen volgens Schema 2.1 komt ter sprake in hoofdstuk 4.

2.1.1. Zilver(I) gekatalyseerde isomerisatie van gespannen polycyclische kooisystemen

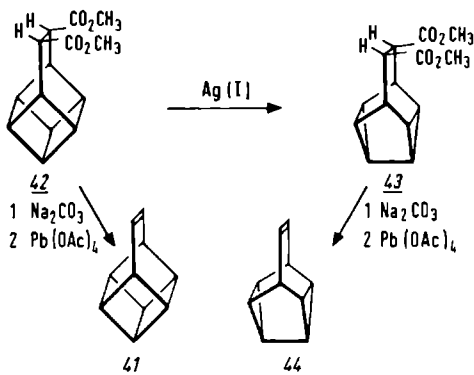
In 1966 werd door drie researchgroepen^{6,14,15}, onafhankelijk van elkaar, de bereiding van het basketeen 41 uitgaande van het cyclo-oktatetraeen 39 gepubliceerd (Schema 2.5).

SCHEMA 2 5



Zij volgden allen nagenoeg dezelfde route tot het basketeen 41, echter het bleek dat de fysische en spektrale eigenschappen van de verbinding gesynthetiseerd door Furstoss en Lehn¹⁴ in het geheel niet overeenkwamen met die van het basketeen 41 gesynthetiseerd door Dauben¹⁵ en Masamune⁶. Omdat de structuur van het basketeen, bereid volgens Dauben en Masamune, onomstotelijk vaststond, was het duidelijk dat er tijdens de procedure, gevolgd door de Franse groep, een onbekende isomerisatie moest zijn opgetreden. Nader onderzoek maakte al snel duidelijk dat de door de Franse groep¹⁴ gebruikte methode voor de zuivering van de basketeaandiestere 42, nl. chromatografie over een met zilvernitraat geïmpregneerde silicagelkolom, de oorzaak was van deze isomerisatie. Onder deze kondities vindt er een zeer snelle kooitransformatie plaats tot 43 (Schema 2.6). De Franse auteurs hadden na hydrolyse en decarboxylatie niet het basketeen 41 geïsoleerd, maar het snouteen 44.

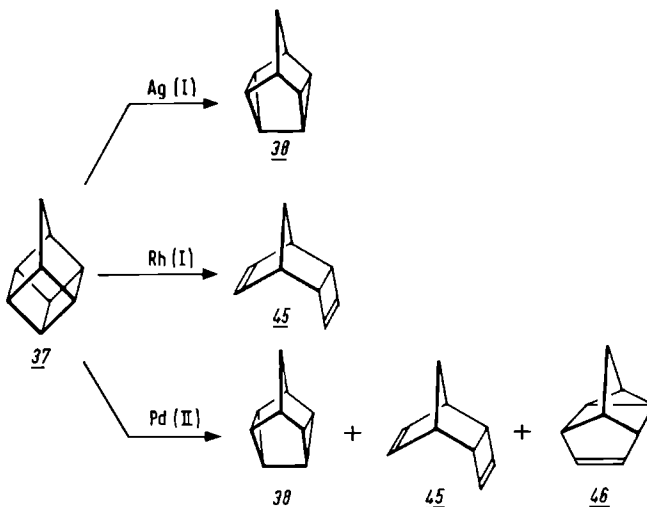
SCHEMA 2 6



Deze toevallige ontdekking, acht jaar geleden gepubliceerd¹¹, heeft veel researchgroepen geïnspireerd tot het onderzoeken van de reaktiviteit van gespannen ringsystemen ten opzichte van overgangsmetaalkomplexen. Sterk gespannen bi- en polycyclische ringsystemen bezitten een opmerkelijke thermische stabiliteit, omdat er geen laag energetisch toegestane reaktieweg is naar thermodynamisch stabielere verbindingen¹⁶. Katalytische hoeveelheden van overgangsmetalen, zoals rhodium, palladium en zilver, blijken zulke reaktiewegen te openen¹⁷. In schema 2.7 is dit weergegeven voor het homokubaansysteem **37**. Opmerkelijk is het verschil in chemisch gedrag van deze overgangsmetalen ten opzichte van de kooiverbinding. Zo treedt onder invloed van zilver(I) uitsluitend een kooitransformatiereactie op tot het homokuneaan **38**, terwijl onder invloed van rhodium(I) uitsluitend het dieen **45** ontstaat¹⁸. De palladium(II) gekatalyseerde reactie geeft hoofdzakelijk het homokuneaan **38**, dat vervolgens onder invloed van de katalysator gedeeltelijk wordt omgezet in het deltacycleen **46**. De aard van de aan het metaal (PdII) gekoördineerde liganden speelt bovendien een belangrijke rol bij de produktvorming¹⁸.

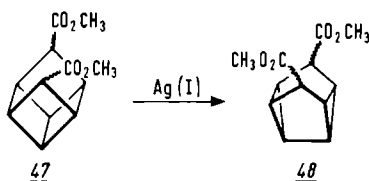
De beschouwing in deze paragraaf zal uitsluitend handelen over de zilver(I) gekatalyseerde isomerisatiereacties.

SCHEMA 2 7

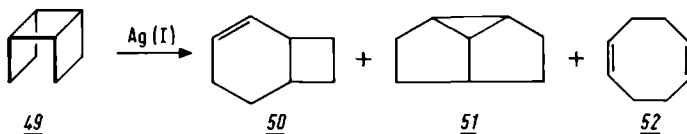


Dat de zilver(I) gekatalyseerde isomerisatie zich niet alleen beperkt tot gesloten kooisystemen (Schema's 2.2, 2.3 en 2.6) blijkt onder meer uit de isomerisatie van secokubaan 47 tot secokuneaan 48^{19,20} (Schema 2.8) en de isomerisatie van syn-tricycloöktan 49 tot 50, 51 en 52²¹ (Schema 2.9).

SCHEMA 2 8



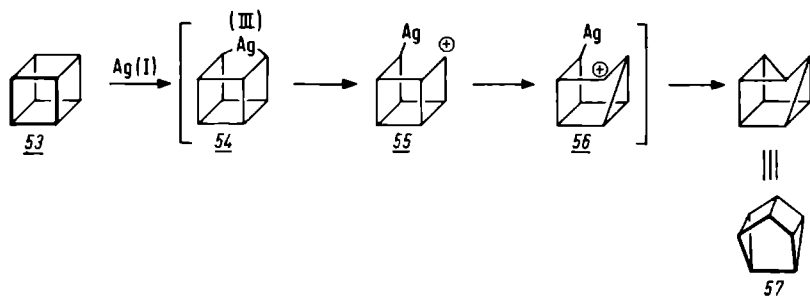
SCHEMA 2 9



De voornaamste drijfveer van de zilver(I) gekatalyseerde isomerisaties is de vermindering van de ringspanning met ongeveer 35-50 Kcal/mol²². Door Paquette²² wordt aangenomen, dat de isomerisatie synchroon verloopt volgens een $\sigma 2a + \sigma 2a$ proces, hoewel die strikt genomen symmetrie verboden is voor thermische omzettingen¹⁶. Hij nam echter aan dat door de interactie van de d-orbitalen van het overgangsmetaalion met de gespannen σ -bindingen, nieuw bezette moleculaire orbitalen kunnen worden gevormd met symmetrie eigenschappen die wel voldoen aan de Woodward-Hoffmann regels. Hoewel het concerted karakter van deze isomerisatie nog steeds onderwerp van discussie is, is hiervoor tot nu toe nauwelijks experimenteel een bewijs geleverd.

Een niet-concerted carboniumionmechanisme, ook wel Lewiszuurmechanisme genoemd, werd voorgesteld door Eaton en medewerkers²³ (Schema 2.10).

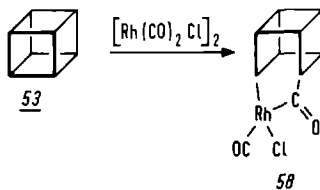
SCHEMA 2 10



Zij verklaarden de vorming van het kuneaan 57 via insertie van zilver(I) in een σ -binding van het kubaan 53 (oxidatieve additie), waarbij een dialkylzilver(III) intermediair 54 ontstaat, dat vervolgens door het sterk oxiderend karakter van dit metaalion aanleiding geeft tot de vorming van het cyclobutylcarboniumion 55. Dit ion kan dan omleggen tot het stabielere cyclopropylcarbinylkation 56, waarna reductieve eliminatie plaatsvindt van het zilverion onder vorming van het kuneaan 57. De vorming van het stabielere cyclopropylcarbinylkation 56 is de drijvende kracht bij de

isomerisatie. Sterke aanwijzingen meenden Eaton en medewerkers²⁴ te hebben gevonden in de isolatie van een stabiel addukt 58 bij de reactie van kubaan 53 met rhodium(I) (Schema 2.11). Volgens Pettit²¹ en Paquette²⁵ echter, kan dit

SCHEMA 2.11



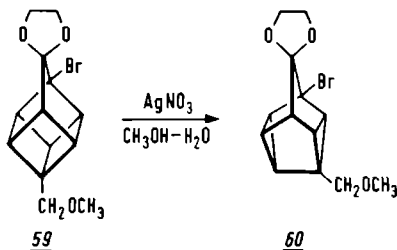
resultaat niet zonder meer geëxtrapoleerd worden naar de zilver(I) reactie, omdat zilver(I) een veel slechtere elektronendonor is dan rhodium(I)²⁶. Dit blijkt onder meer uit de isolatie van een groot aantal stabiele rhodium(III) complexen, terwijl zilver(III) complexen zeldzaam zijn²⁷. De laatste jaren wordt vrij algemeen aangenomen, dat zilver(I) als een Lewiszuur werkt (Schema 2.10 met weglating van 54).

Behandeling van het homokubaan 37 met een katalytische hoeveelheid zilvertetrafluoroboraat in chloroform geeft in kwantitatieve opbrengst het homokuneaan 38²⁸. Het ongesubstitueerde homokuneaan 38 is een vaste stof die smelt bij 87.5-88°²⁹. Het IR-spektrum vertoont de karakteristieke cyclopropyl C-H absorptie bij 3090 cm⁻¹^{29a} (3067 cm⁻¹)^{29b}. Het NMR-spektrum (C₆D₆)^{29a} vertoont absorpties bij δ 2.46-2.59 (breed multiplet, 2H), 1.95-2.27 (breed multiplet, 2H) en een complex absorptiepatroon (6H) tussen δ 1.79-1.95 ppm.

De synthese van een gefunctionaliseerd homokuneaan werd voor het eerst in 1970 voltooid door Chapman, Key en Toyne³⁰ (Schema 2.12). Uitgaande van het homokubaan 59 werd het homokuneaan 60 verkregen. Dit experiment toont duidelijk aan, dat de aanwezigheid van substituenten, hoe verschillend geaard ook, de katalytische werkzaamheid van zilver(I) niet ingrijpend verandert. Wel is door Paquette en medewerkers^{12,13} aangetoond, dat de aard van de substituent een duidelijke

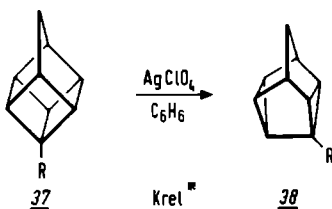
invloed heeft op de isomerisatiesnelheid.

SCHEMA 2 12



Ze synthetiseerden een aantal 4-gesubstitueerde homokubaan-derivaten 37 en behandelden deze met zilverperchloraat in benzeen. In hoge opbrengsten werden hierbij de overeenkomstige 4-gesubstitueerde homokuneaanverbindingen 38 verkregen (Schema 2.13).

SCHEMA 2 13



$a = \text{H}$	1.0
$b = \text{CH}_3$	9.7
$c = \text{CH}_2\text{OAc}$	0.1
$d = \text{CH}_2\text{OCH}_3$	1.5
$e = \text{CH}_2\text{OH}$	11.5
$f = \text{CO}_2\text{CH}_3$	2.5×10^{-4}
$g = \text{OEt}$	501

* relatieve isomerisatiesnelheid

In alle gevallen, uitgezonderd de ester 37f, was de isomerisatie binnen enkele uren voltooid bij een temperatuur die varieerde van 25° tot 40°C. Elektronenzuigende substituenten verlagen de isomerisatiesnelheid aanzienlijk ($R = \text{COOCH}_3$, $K_{\text{rel}}: 2.5 \times 10^{-4}$), terwijl elektronendonerende substituenten, zoals de ethoxyfunctie in 37g, de isomerisatiesnelheid

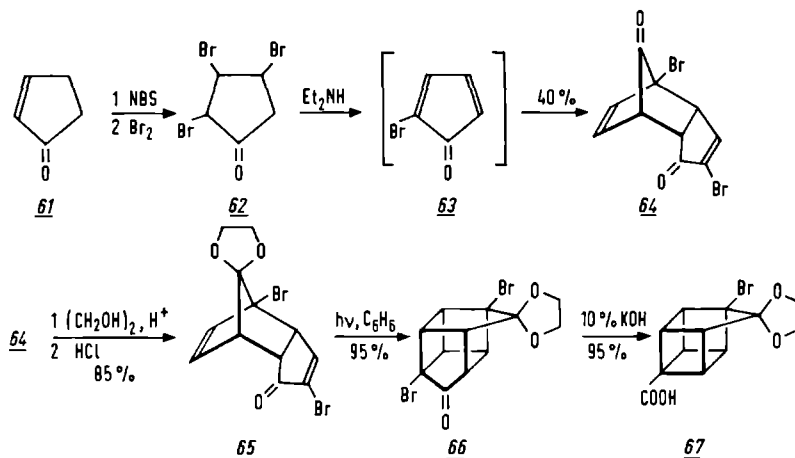
verhogen. Vanwege de lage reaktiviteit van de ester 37f was een hogere temperatuur (123^o) en een langere reactietijd (12 uur) noodzakelijk om een kwantitatieve omzetting te bereiken.

2.1.2. Synthese van het homokubaansysteem

Homokubanen die, zoals in § 2.1.1. werd toegelicht, de sleutelverbindingen vormen voor de synthese van homokuneanen, kunnen via diverse syntheseswegen worden bereid. Al deze routes worden evenwel gekenmerkt door een intramoleculaire fotochemische ($\pi_2 + \pi_2$) cyclisatie-stap, waarbij uitgaande van een geschikt dieensysteem een kooiverbinding wordt gevormd. Uit deze kooiverbinding wordt dan in het algemeen het homokubaansysteem verkregen door een kooitransformatiereactie.

De synthese van het homokubaansysteem werd voor het eerst door Eaton en Cole^{1,2} gerealiseerd als onderdeel van de kubaansynthese (Schema 2.14).

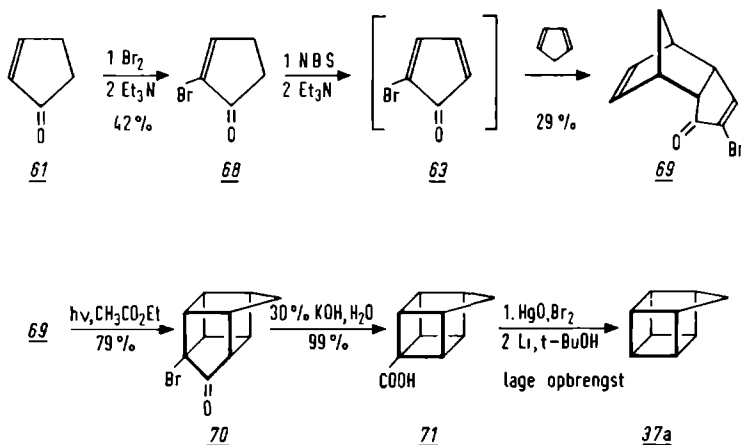
SCHEMA 2 14



De synthese van het ongesubstitueerde homokubaan 37a

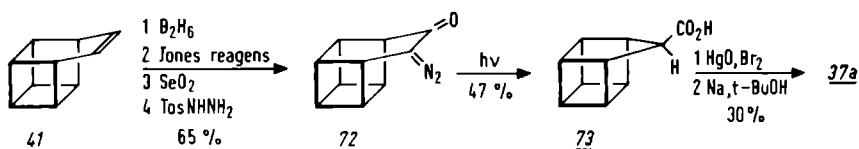
werd pas twee jaar later uitgevoerd door Dunn, DiPasquo en Hoover^{31,32} via een modifikatie van de oorspronkelijke ku-
baansynthese van Eaton en Cole (Schema 2.15).

SCHEMA 2 15



Door Dauben en medewerkers^{15,33} werd het homokubaan **37a** bereid uitgaande van het basketeen **41** (Schema 2.16).

SCHEMA 2 16

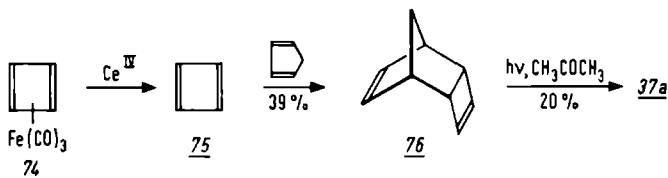


Paquette en Stowell²⁸ beschreven in 1970 een kortere route tot het homokubaan **37a**, nl. door gebruik te maken van het Diels-Alder addukt **76** dat reeds in 1966 was bereid door Watts, Fitzpatrick en Pettit³⁴, uitgaande van het cyclobutadienijzertricarbonylcomplex **73** (Schema 2.17).

Door een goede keuze van de zgn. fotoprecursor is het in principe mogelijk via de hierboven vermelde routes niet alleen de stamverbinding te bereiden, doch ook te komen tot gefunctionaliseerde homokubaanverbindingen. Zo levert de homokubaansynthese van Dunn, DiPasquo en Hoover (Schema 2.15)

in eerste instantie het 4-homokubaancarbonsuur 71 dat de weg opent tot de synthese van het homokubaan 37a zelf en tevens, via diverse groepstransformatiereacties, tot een groot aantal 4-gesubstitueerde homokubaanderivaten.

SCHEMA 2 17



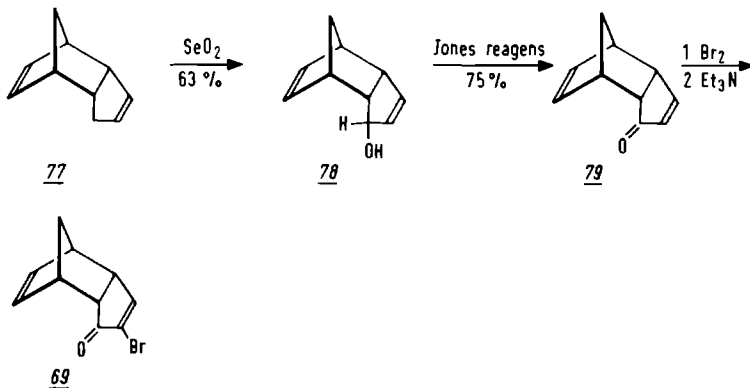
Toen in 1968 in onze werkgroep het onderzoek naar de synthese en eigenschappen van gefunctionaliseerde homokubaanderivaten werd gestart, bleek al spoedig dat de hierboven beschreven methoden volkomen ongeschikt waren als korte en efficiënte bereidingswijzen van deze structuren. De oorspronkelijke route van Eaton en Cole, die in onze werkgroep als uitgangspunt werd genomen voor de synthese van het homokubaansysteem, bleek zeer tijdrovend te zijn en bovendien slechts in zeer lage opbrengst het homokubaancarbonsuur 67 op te leveren. Dit werd met name veroorzaakt door de grote problemen bij de synthese van de fotoprecursor 65³⁵. Deze problemen werden evenwel opgelost door Key^{36,37}, die een nieuwe en efficiënte synthesesroute naar de fotoprecursor 65 ontwikkelde uitgaande van cyclopentanon (Schema 2.19 § 2.2.1.). Gebruikmakend van deze nieuwe methode kan het homokubaancarbonsuur 67 nu in een totaalopbrengst van circa 30% worden bereid. Uitgaande van het carbonsuur 67 zijn in onze werkgroep meerdere interessante homokubaanverbindingen gesynthetiseerd en hun eigenschappen onderzocht³⁵.

Ook in Dunn's synthese van het homokubaancarbonsuur 71 bleek de bereiding van de fotoprecursor 69 het grote struikelblok te zijn. Dit Diels-Alder adduukt werd slechts in 29% opbrengst verkregen.

In 1972 slaagden Paquette en Ward³⁸ erin deze foto-

precursor in aanzienlijk betere opbrengst te synthetiseren uitgaande van het goedkope dicyclopentadien (Schema 2.18).

SCHEMA 2 18



Hiermee werd ook het 4-homokubaancarbonzuur 71 beter toegankelijk. Deze methode leek in eerste instantie de meest ideale weg om via het homokubaancarbonzuur 71 het overeenkomstige homokuneancarbonzuur te bereiden. Echter pogingen in onze werkgroep deze synthese na te werken, gaven aanzienlijk minder gunstige resultaten³⁹ dan die in de literatuur werden vermeld. De selenumdioxide oxidatie van 77 gaf problemen bij het opwerken, met name door de grote hoeveelheid selenium die werd gevormd. De noodzakelijke zuivering van de tussenprodukten gaf in een zeer lage totaalopbrengst (<5%, Paquette 27%) het carbonzuur 71.

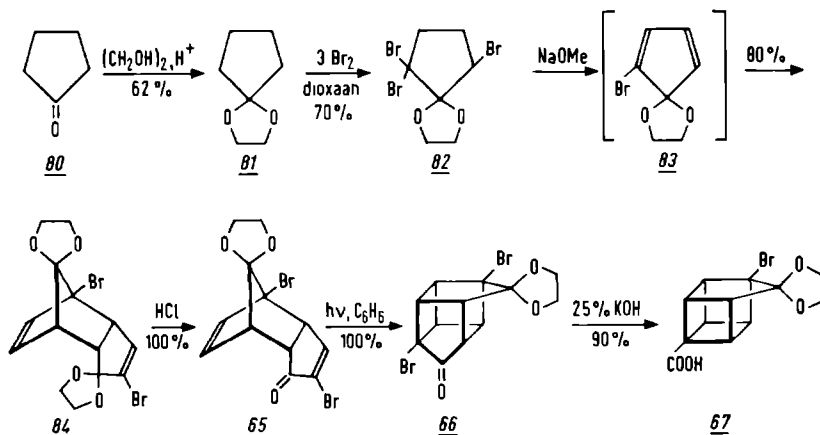
Op grond van het bovenstaande, maar vooral gezien de zeer positieve ervaringen in onze werkgroep opgedaan met de synthese van het 4-homokubaancarbonzuur 67 volgens de gemodificeerde Eaton en Cole route (Schema 2.19, § 2.2.1.), werd dit carbonzuur 67 en niet 71 gekozen als uitgangsstof voor de synthese van gefunctionaliseerde homokuneanen.

2.2 RESULTATEN EN DISKUSSIE

2.2.1. Synthese van 1-broompentacyclo[4.3.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]nonaan-9-on ethyleenketaal 4-carbonzuur 67

Het homokubaancarbonzuur 67 werd gesynthetiseerd op de wijze, zoals is weergegeven in Schema 2.19 (route Key^{36,37}).

SCHEMA 2.19

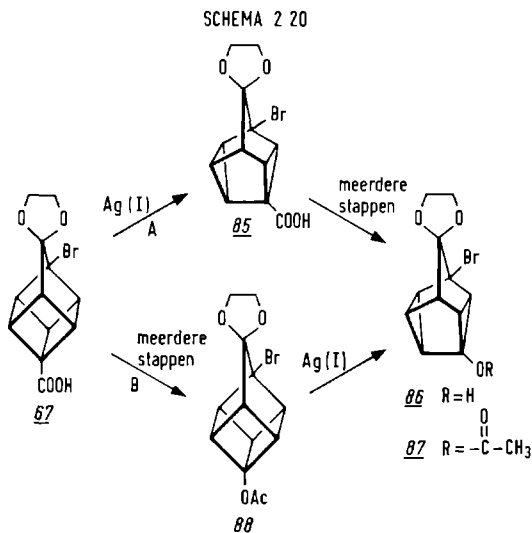


Op analoge wijze als beschreven door Key^{36,37} (zie ook Klunder³⁵) werd het Diels-Alder addukt 65 gesynthetiseerd (opbrengst 34% uit cyclopentanon 80). Bestraling van dit addukt in benzeen gaf in kwantitatieve opbrengst het 1,3-bishomokubaan 66, dat via een Favorskii-ringkontraktie met 25%-ige kaliloog werd omgezet in het homokubaancarbonzuur 67. Op deze wijze werd het carbonzuur 67 verkregen in een totaalopbrengst van 31%, berekend op cyclopentanon (lit.³⁵ 26%).

2.2.2. Synthese van 1-broom-4-acetoxynomokuneaan-9-on ethyleenketaal 87, 4-acetoxynomokuneaan-9-on ethyleenketaal 114 en 1-broom-4-acetoxynomokuneaan 121^{40,41}

De synthese van het 1-broom-4-acetoxynomokuneaan-9-on

ethyleenketaal 87 (hierna homokuneylacetaat genoemd), respectievelijk de alcohol 86 uit het homokubaancarbonsuur 67, kan in principe op twee manieren worden benaderd (Schema 2.20).

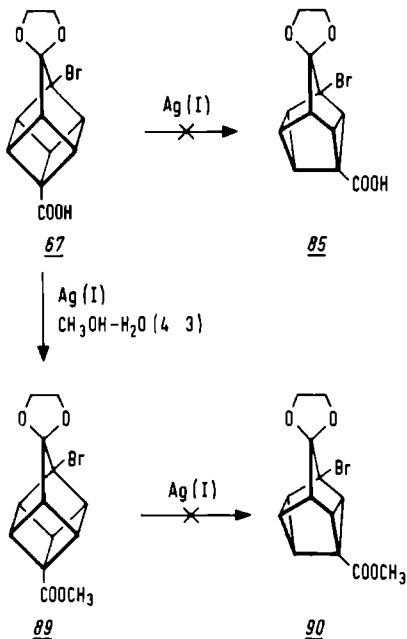


Allereerst kan een kooitransformatie worden uitgevoerd van het homokubaancarbonsuur 67 in het homokubaancarbonsuur 85, waarna via groeptransformatiereacties de carboxyl-functie wordt omgezet in de acetoxy- of hydroxylgroep (weg A). De volgorde kan echter ook worden omgekeerd. In dat geval wordt het homokubaancarbonsuur 67 eerst omgezet in het homokubylacetaat 88, waarna vervolgens de zilver(I) gekatalyseerde isomerisatie tot het homokuneylacetaat 87 moet worden gerealiseerd (weg B). Beide reactiewegen werden op hun bruikbaarheid getest.

Door Paquette en medewerkers^{12,13} was reeds gevonden, dat de aanwezigheid van elektronenzuigende groepen in het homokubaansysteem de isomerisatiesnelheid aanzienlijk verlagen. Zo isomeriseert de 4-homokubylester 37f 25.000 keer zo langzaam als het homokubaan 37a zelf (Schema 2.13, § 2.1.1.). Op grond van deze resultaten kan worden verwacht,

dat de aanwezigheid van meerdere elektronenzuigende groepen in het homokubaansysteem de isomerisatiesnelheid nog verder zal doen afnemen. Dit werd bevestigd door de experimenten met het 4-homokubaancarbonzuur 67 en de overeenkomstige ester 89, waarin naast de carboxylfunctie op de 4-plaats ook een broomatoom aanwezig is op de 1-plaats. Behandeling van het carbonzuur 67 met zilvernitraat in methanol-water (4:3) gaf na 17 uur koken (80°) niet het gewenste homokuneaanarbonzuur 85, maar de homokubaanester 89 in een opbrengst van 90% (Schema 2.21).

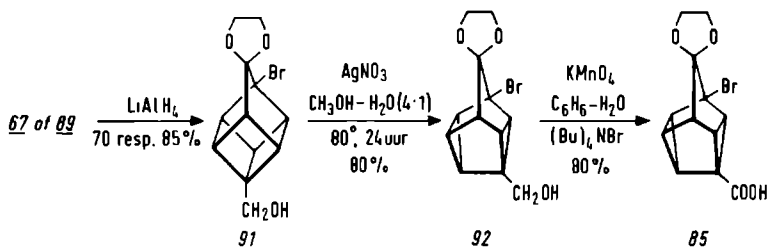
SCHEMA 2 21



Deze ester 89 gaf op zijn beurt evenmin een reactie met zilvernitraat, wanneer gedurende 5 dagen onder dezelfde omstandigheden werd gekookt. Ook behandeling van de ester 89 in aprotisch milieu met zilverperchloraat als katalysator (dezelfde omstandigheden die Paquette^{12,13} heeft gebruikt voor zijn isomerisatiereacties) had geen succes. Er kon zelfs na 5 dagen koken in toluen geen spoor van

het isomerisatieproduct 90 worden aangetoond. Het probleem kon evenwel worden omzeild door het zuur 67 of de ester 89 te reduceren met lithiumaluminiumhydride tot de overeenkomstige 4-homokubylmethanol 91 (Schema 2.22).

SCHEMA 2.22



Het bleek nu dat deze verbinding binnen 24 uur met zilver-nitraat in een kokend methanol-water mengsel (4:1) volledig kon worden omgezet in de 4-homokuneylmethanol 92. Na isolatie en zuivering werd deze alcohol in 80% opbrengst verkregen. Oxidatie van 92 tot het homokuneeancarbonzuur 85 werd gerealiseerd met behulp van kaliumpermanganaat in een twee fasensysteem volgens Herriott en Picker⁴².

De homokuneylmethanol 92 werd gekarakteriseerd met behulp van IR- en NMR spectroscopie. Het IR-spektrum vertoonde OH absorpties bij 3360 en 3260 cm^{-1} en een cyclopropyl C-H absorptie bij 3050 cm^{-1} . Het NMR-spektrum van 92 (Fig. 2.1), opgenomen in CDCl_3 , vertoont een symmetrisch multiplet tussen $\delta\ 3.89\text{--}4.36$ ppm voor de ethyleenketaalprotonen, een AB kwartet ($J \sim 12\text{ Hz}$) bij $\delta\ 3.82$ ppm voor de protonen van de $-\text{CH}_2-\text{O}$ -groep, een complex multiplet tussen $\delta\ 1.93\text{--}2.53$ ppm voor zeven protonen (zes kooiprotonen en OH proton). Ter vergelijking is in Fig. 2.1 tevens het NMR-spektrum opgenomen van de alcohol 91. Het NMR-spektrum van 91 (CDCl_3) vertoont in tegenstelling tot 92 een singulet absorptie bij $\delta\ 3.67$ ppm voor de protonen van de $-\text{CH}_2-\text{O}$ -groep, omdat deze protonen enantiotoop zijn (vlak van symmetrie door $\text{C}_1\text{C}_4\text{C}_5\text{C}_8\text{C}_9$). In de alcohol 92 zijn de overeenkomstige protonen ($\delta\ 3.82$) diastereotoop (geen symmetrievlak aanwezig) en geven als

gevolg hiervan een AB kwartet ($J \sim 12$ Hz). Een dergelijk effect is eveneens waargenomen door Chapman, Key en Toyne³⁰ voor de methyleenprotonen van de $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ groep in het homokuneaanderivaat 60 (Schema 2.12). De ethyleenketaalprotonen in de alcohol 92 absorberen als een symmetrisch AA'BB' patroon tussen δ 3.89-4.36 ppm, hoewel het molecuul geen vlak van symmetrie heeft. In de 4-H homokuneaanverbinding 127 (zie Tabel pg. 52) absorberen de ethyleenketaalprotonen eveneens als een symmetrisch AA'BB' patroon (symmetrievlak door C_1 , C_8 en C_9). Blijkbaar is de afstand tussen de $-\text{CH}_2\text{OH}$ groep en de ethyleenketaalfunctie in de alcohol 92 te groot om een effect van de CH_2OH groep op het absorptiepatroon van de ethyleenketaalprotonen te kunnen waarnemen.

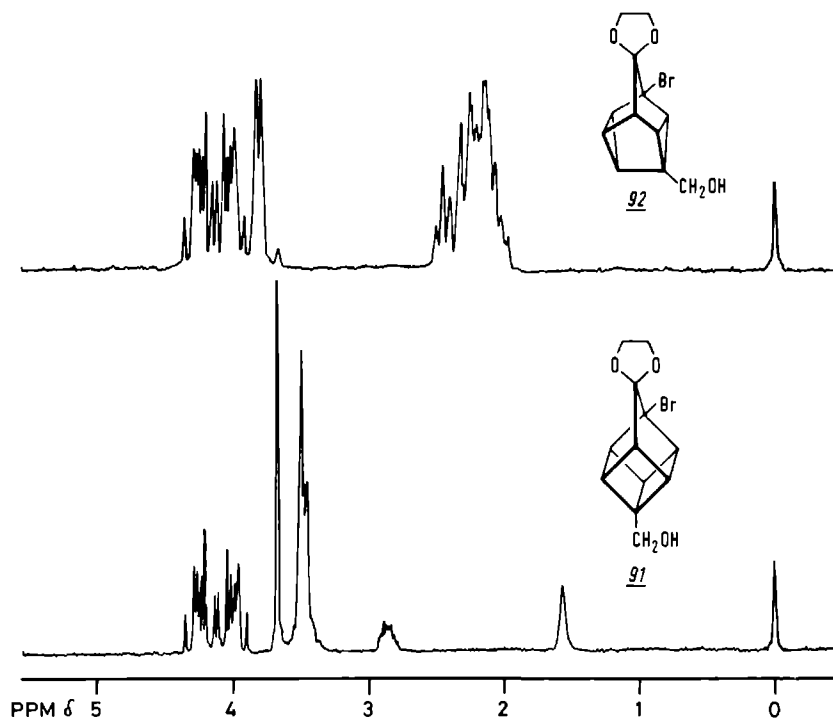
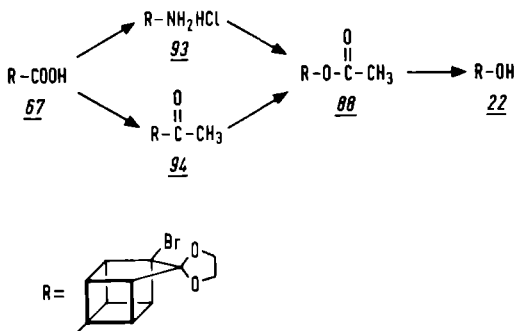


Fig. 2.1 De NMR-spektra van de alcoholen 91 en 92 in CDCl_3 (90 MHz).

Een symmetrisch absorptiepatroon voor de ethyleenketaalfunctie in het NMR-spektrum hoeft dus niet te betekenen dat het molecuul symmetrisch is. Het omgekeerde is echter wel het geval.

De omzetting van bruggehoofd gesubstitueerde carbonzuren in de overeenkomstige alcoholen of acetaten is in onze werkgroep uitgebreid onderzocht in het homokubaan- en kubaansysteem³⁵. Uit dit onderzoek is gebleken, dat in deze systemen de omzetting op een efficiënte wijze tot stand kan worden gebracht langs twee verschillende reaktiewegen, nl. door (i) deaminering van het overeenkomstig bruggehoofdamine 93 dat via een Curtiusomlegging uit het carbonzuur 67 wordt verkregen, en (ii) door Baeyer-Villiger oxidatie van het overeenkomstig methylketon 94 met trifluorperazijnzuur (Schema 2.23).

SCHEMA 2 23

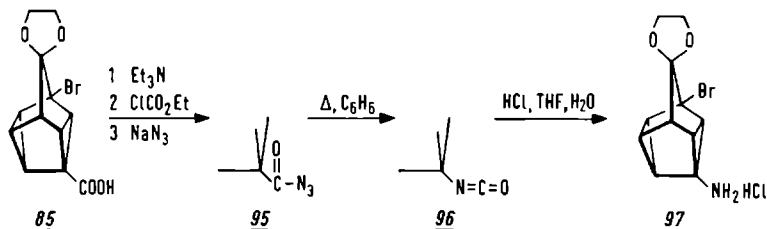


Het lag uiteraard voor de hand om te trachten ook langs deze lijnen de synthese van de 4-homokuneylalcohol 86 en het acetaat 87 te bewerkstelligen.

Het bruggehoofdamine 97 werd bereid uit het homokuneean-carbonzuur 85 via een Curtiusomlegging van het carbonylazide 95 (Schema 2.24). Behandeling van het carbonzuur 85 met achtereenvolgens triethylamine, ethyl chloorformiaat en natriumazide, gaf in kwantitatieve opbrengst het carbonylazide 95 (IR ν N₃: 2140, ν C=O: 1700 cm⁻¹). Dit azide 95

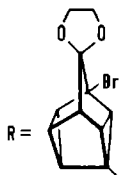
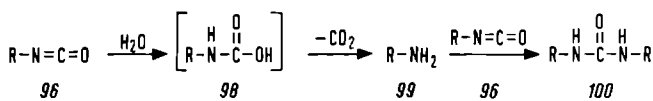
opgelost in benzeen, werd vervolgens 6 uur op 80° verhit, waarbij het isocyanaat 96 (IR v N=C=O: 2270 cm⁻¹) in nage-
noeg kwantitatieve opbrengst werd verkregen.

SCHEMA 2 24



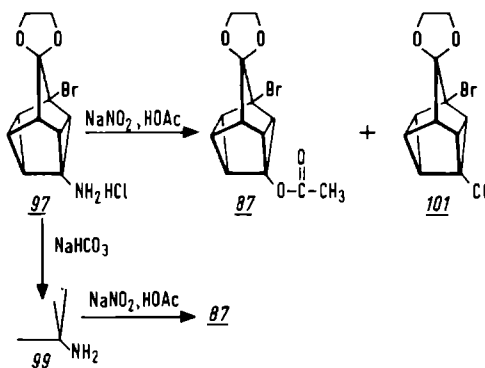
Het reaktiemedium bij de Curtiusomlegging (95 → 96) moet
zeer droog zijn, omdat anders het ureumderivaat 100 (Schema
2.25) gemakkelijk wordt gevormd. Door reactie van het iso-
cyanaat 96 met water ontstaat het carbaminezuur 98 dat CO₂
afsplitst onder vorming van het amine 99. Ureumvorming vindt
plaats door reactie van 99 met 96.

SCHEMA 2 25



Reactie van het isocyanaat 96 met gekoncentreerd zoutzuur in
THF gaf in 76% opbrengst het homokuneaan 4-aminehydrochlo-
ride 97.

De deaminering van het amine 97 werd uitgevoerd met
natriumnitriet in azijnzuur. Een mengsel van twee produk-
ten, nl. het chloride 101 (14%) en het acetaat 87 (64%),
werd hierbij verkregen (Schema 2.26).



Deze produkten werden met behulp van kolomchromatografie over silicagel gescheiden. Elutie met tolueen gaf het chloride 101, terwijl verdere elutie met chloroform het homokuneylacetaat 87 opleverde in een totaalopbrengst van 48%, berekend op carbonzuur 85.

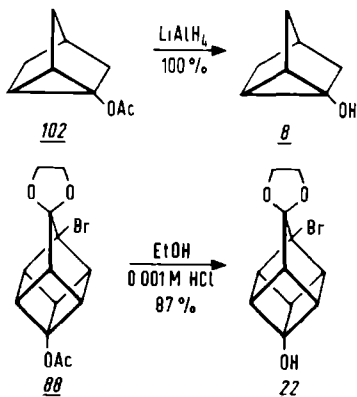
Het vrije homokuneylamine 99, dat als een kristallijne stof werd verkregen door het aminehydrochloride 97 te behandelen met 5%-ige NaHCO_3 (aq.), is bij kamertemperatuur een redelijk stabiele verbinding. Deaminering van dit amine 99 met natriumnitriet in azijnzuur gaf uitsluitend het homokuneylacetaat 87 in een totaalopbrengst van 55%, berekend op carbonzuur 85. De bereiding van het acetaat 87 via het amine 99 verdient dan ook de voorkeur.

Het acetaat 87 werd gekarakteriseerd aan de hand van het IR- (ν cyclopropyl C-H: 3065 , ν C=O: 1750 cm^{-1}), het NMR- (CDCl_3) (δ 3.84-4.30, sym. m, 4H, ethyleenketaalprotonen; δ 1.96-2.60, m, 6H, kooiprotonen; δ 2.02, s, 3H, OCH_3) en het massaspectrum (m/e 312, 314, M^+ , 1Br) en een korrekte elementanalyse.

Pogingen om het acetaat 87 om te zetten in de overeenkomstige alcohol 86 mislukten allen. Reduktie met lithium-aluminiumhydride of omestering met ethylalcohol/HCl-gas gaf uitsluitend kooigeopende produkten. De homokuneylalcohol 86 is blijkbaar bijzonder instabiel, zowel onder basische

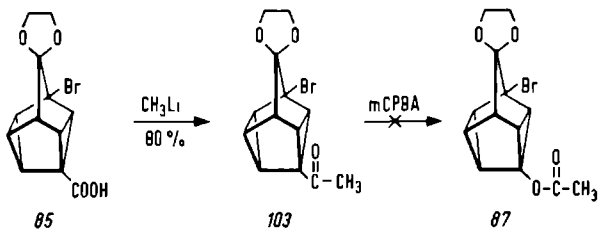
als onder zure omstandigheden. Onder dezelfde reaktiekondities namelijk, kan het 2-acetoxynortricycloaan 102⁴³ kwantitatief worden omgezet in het nortricycloanol 8 met behulp van lithiaaluminiumhydride. De omesteringsreactie is met succes toegepast op het homokubylacetaat 88³⁵ voor de bereiding van de bijzonder reactieve homokubylalcohol 22 (Schema 2.27).

SCHEMA 2 27



Het homokuneylmethylketon 103, de uitgangsstof voor de tweede methode om het homokuneylacetaat 87 te bereiden, werd gesynthetiseerd uit het carbonzuur 85 door behandeling met methyllithium (Schema 2.28).

SCHEMA 2 28

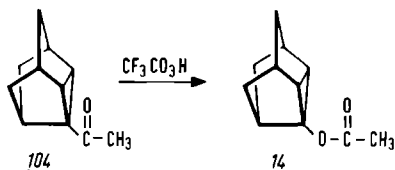


Op grond van de ervaringen, opgedaan in het homokubaan- en kubaansysteem met trifluorperazijnzuur als reagens in de Baeyer-Villiger oxidatie, lag het voor de hand dit perzuur

ook in het homokuneaansysteem te gebruiken. Echter voor de bereiding van trifluorperazijnzuur is 90% H_2O_2 vereist. Dit reagens is evenwel bijzonder reaktief en boven de 40° explosief, zodat het werken ermee niet zonder risico's is. Bovendien is het om deze reden ook niet meer in de handel verkrijgbaar*, zodat als enige mogelijkheid om in het bezit te komen van dit reagens overblijft, destillatie van commercieel verkrijgbaar 30% H_2O_2 . Om dit te vermijden werd de Baeyer-Villiger oxidatie van het methylketon 104 onderzocht met *m*-chloroperbenzoëzuur (*m*CPBA) als oxidatiemiddel.

De Baeyer-Villiger oxidatie van het methylketon 103 met *m*CPBA in chloroform gaf na 4 dagen koken geen resultaat. Onder dezelfde omstandigheden reageerde het homokubylmethylketon 94 wel tot het homokubylacetaat 88 (80%). Monocyclische cyclopropylketonen blijken in het algemeen met *m*CPBA wel een Baeyer-Villiger oxidatie te geven, doch de reaktiesnelheid is bijzonder laag. Het cyclopropylmethylketon geeft na 35 dagen roeren bij kamertemperatuur het overeenkomstige acetaat in een opbrengst van 19%, terwijl 80% van het uitgangsprодукt werd teruggewonnen⁴⁴. De oxidatie verloopt aanzienlijk sneller met trifluorperazijnzuur (1 uur koken in CH_2Cl_2 , opbrengst 53%)⁴⁵. Zeer recent is door Nickon⁴⁶ de Baeyer-Villiger oxidatie beschreven van het triaxylmethylketon 104 met trifluorperazijnzuur (Schema 2.29).

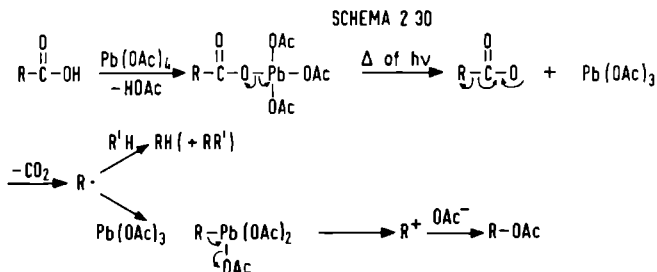
SCHEMA 2 29



*Toen het homokubaan en kubaan onderzoek werd verricht, was een kleine hoeveelheid 100% H_2O_2 voorradig.

Aangezien deze verbinding structureel gezien grote verwantschap vertoont met het homokuneaansysteem is het waarschijnlijk, dat ook in het homokuneaansysteem een efficiënte Baeyer-Villiger oxidatie zal kunnen worden bewerkstelligd met trifluorperazijnzuur. Om redenen die reeds hierboven zijn vermeld, is dit niet onderzocht.

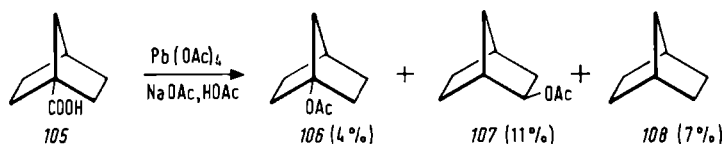
In een later stadium van het onderzoek beschreven in dit proefschrift, werd nog een derde methode onderzocht voor de bereiding van homokuneylacetaten, nl. de oxidatieve decarboxylering van de overeenkomstige carbonzuren met loodtetra-acetaat (LTA). Recente studies⁴⁷ hebben aangetoond dat de thermische- of fotolytische ontleding van lood(IV) esters plaats heeft volgens Schema 2.30, waarbij een acyloxyradikaal wordt gevormd dat snel decarboxyleert tot een alkylradikaal. Dit radikaal kan leiden tot typische radikaalproducten via dimerisatie (RR) of reactie met het oplosmiddel (RH, RR'), maar het kan ook verder worden geoxideerd, zowel door LTA als door het gevormde $\text{Pb}(\text{OAc})_3$ radikaal, tot een kationisch intermediair. Dit intermediair kan dan uiteraard de typische carboniumion reactiviteit vertonen, zoals (i) reageren met nucleofielen, (ii) een proton afsplitsen onder vorming van olefinen, en (iii) omleggen. In Schema 2.30 is alleen de reactie met het acetaation opgenomen.



De oxidatieve LTA decarboxylatie van alifatische zuren en eenvoudige monocyclische carbonzuren wordt veelvuldig toegepast⁴⁷. Betrekkelijk weinig is er bekend over de oxidatieve LTA decarboxylatie van polycyclische bruggehoofd-

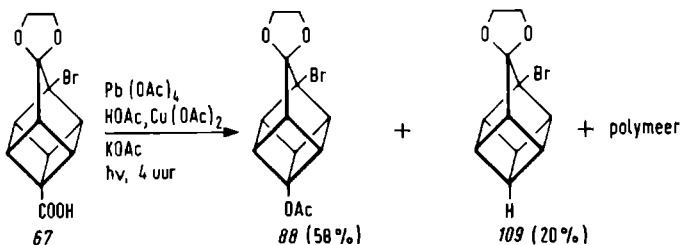
carbonzuren. Een van de weinige voorbeelden is de decarboxylatie van norbornaancarbonzuur 105⁴⁸ (Schema 2.31).

SCHEMA 2 31



Sakkers⁴⁹ heeft de LTA oxidatie uitvoerig onderzocht in het homokubaansysteem. Het bleek dat onder bovengenoemde condities naast veel polymeer, een mengsel werd gevormd van het homokubylacetaat 88 en het homokubaan 109 in 8 respectievelijk 4% opbrengst. Zoals is te verwachten, is de oxidatie van het intermediaire bruggehoofdradikaal onder deze condities een inefficiënt proces en wordt het ionische produkt, nl. het acetaat 88, slechts in geringe hoeveelheid verkregen. De oxidatie van het radikaalintermediair kan in principe efficiënter plaatsvinden, indien een koper(II) zout als oxidatiemiddel wordt toegevoegd. Door Kochi⁵⁰ is aangetoond, dat bij de oxidatieve LTA decarboxylatie, koper(II) zouten het radikaal aanzienlijk sneller oxideren dan het aanwezige $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ en het $\text{Pb}(\text{OAc})_3$ radikaal. Toevoeging van $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ bleek inderdaad een groot effect te hebben op de produktvorming (Schema 2.32).

SCHEMA 2 32



Het homokubylacetaat 88 werd nu in 58% opbrengst gevormd met daarnaast in 20% opbrengst het radikaalprodukt 109. Deze produkten konden worden gescheiden met behulp van

kolomchromatografie.

Deze laatste methode voor de bereiding van het homokuneylacetaat 88 heeft als voordeel boven de andere twee methoden, dat het acetaat rechtstreeks uit het carbonzuur kan worden verkregen. Het nadeel is de scheiding die noodzakelijk is en die tot komplikaties kan leiden wanneer het gevormde bruggehoofdacetaat niet stabiel is (in het geval van 88 blijkt dit nadeel bij werken op een grotere schaal een rol te spelen).

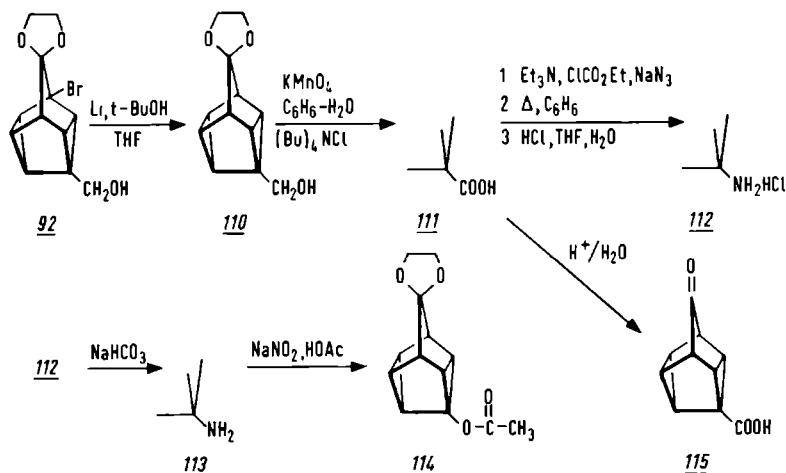
Om na te gaan of deze oxidatieve decarboxylatiemethode ook kan worden toegepast voor de synthese van het homokuneylacetaat 87, werd het homokuneaancarbonzuur 85 op analoge wijze behandeld met LTA en $\text{Cu}(\text{OAc})_2$. Onder deze omstandigheden vond evenwel geen reactie plaats. Ook na 24 uur bestralen of verwarmen van het reaktiemengsel (5 uur, 70°) werd uitsluitend uitgangsprodukt geïsoleerd. Dit gedrag van het homokuneaancarbonzuur t.o.v. LTA is op zichzelf opmerkelijk, omdat monocyclische cyclopropanecarbonzuren in het algemeen gemakkelijk decarboxyleren tot cyclopropanederivaten en/of alkenen⁵¹. Het is waarschijnlijk dat inbouw van de cyclopropanering in een polycyclisch systeem deze reactie ingrijpend kan beïnvloeden, want reeds enkele jaren geleden werd door Lhomme⁵² gevonden, dat ook het tricyclische pseudo-longifoleerzuur inreactief is t.o.v. LTA.

Gezien het resultaat van zowel de Baeyer-Villiger oxidatie en de LTA oxidatie in het homokuneaansysteem, werd de deamineringsmethode gebruikt voor de bereiding van het gedebromeerde homokuneylacetaat 114 (Schema 2.33) en het gedeacetaliseerde homokuneylacetaat 121 (Schema 2.34). Beide verbindingen werden gesynthetiseerd om de sterische- en elektronische invloed van de ethyleenketaalfunctie en het broomatoom op de homoketonisatiereactie te kunnen bestuderen (zie Hoofdstuk 3).

Het homokuneylacetaat 114 kan in principe rechtstreeks worden bereid uit het acetaat 87 door een reductieve de-

bromeringsreactie. Echter de methoden die daarvoor beschikbaar zijn, zoals reductie met lithiumpmetaal/*tert.* butylalcohol of met alkyltinhydrides, zijn gezien de grote labiliteit van het acetaat 87 t.o.v. basische reagentia, niet geschikt. Dit probleem kon evenwel gemakkelijk worden opgelost door de reductieve debromering in een vroeger stadium te laten plaatsvinden. Gekozen werd voor de debromering van de methylalcohol 92. De synthese van het gedebromeerde acetaat 114 is samengevat in Schema 2.33.

SCHEMA 2 33



Debromering van de methylalcohol 92 met lithiumpmetaal en *tert.* butylalcohol in THF gaf in 76% opbrengst de gedebromeerde methylalcohol 110. Deze verbinding werd gekarakteriseerd met behulp van IR- en NMR-spektroskopie.

De alcohol 110 werd op dezelfde wijze als beschreven voor de alcohol 92 met kaliumpermanganaat geoxideerd, waarbij in 74% opbrengst het carbonzuur 111 werd verkregen. De ketaalfunctie in het zuur 111 bleek uitermate zuur gevoelig te zijn. Werd na de oxidatie met kaliumpermanganaat het reaktiemengsel opgewerkt op dezelfde wijze zoals dat is gebeurd voor de alcohol 92, dan bleek dat een mengsel van de homokuneeancarbonzuren 111 en 115 was gevormd. Tijdens

het aanzuren van de waterlaag (zie experimenteel gedeelte) vindt gedeeltelijk hydrolyse van de ketaalfunctie plaats. Dit kon echter worden voorkomen door de waterlaag voorzichtig te neutraliseren en vervolgens te extraheren. In dat geval werd nl. uitsluitend het gewenste zuur 111 verkregen. Het opmerkelijke verschil in hydrolysesnelheid van de ketaalfunctie in de zuren 85 en 111 kan worden verklaard door het destabiliserende inductieve effect van het broom-atoom op het kationisch intermediair dat tijdens de hydrolyse wordt gevormd.

Op analoge wijze als beschreven voor de bereiding van het amine 97 (Schema 2.24), werd het carbonzuur 111 omgezet in het carbonylazide, dat via een Curtiusomlegging en behandeling van het isocyanaat met gekoncentreerd zoutzuur in THF het aminehydrochloride 112 gaf (opbrengst 52%). Het is opmerkelijk, dat in deze laatste reactie zelfs gekoncentreerd zoutzuur kan worden gebruikt zonder dat volledige hydrolyse van de ketaalfunctie optreedt. Het IR-spektrum van het amine 112 vertoonde een kleine carbonylabsorptie bij 1775 cm^{-1} , hetgeen erop wijst dat het amine 112 slechts voor een gering percentage verontreinigd is met het gehydrolyseerde analogon.

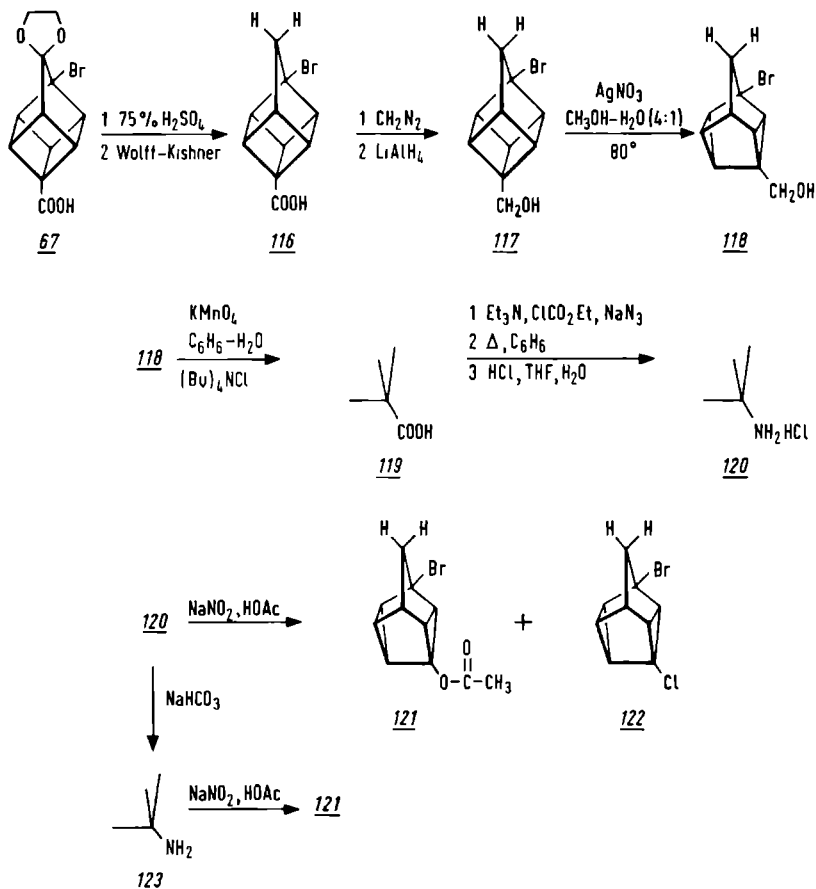
Het niet geheel zuivere aminehydrochloride 112 werd met een 5%-ige NaHCO_3 (aq.) oplossing omgezet in het vrije amine 113, dat na behandeling met natriumnitriet in azijnzuur in 32% opbrengst het acetaat 114 opleverde. De opbrengst aan acetaat 114 kon niet worden verhoogd door de deaminering uit te voeren met het aminehydrochloride 112.

Het acetaat 114 werd gekarakteriseerd met behulp van het IR- (ν cyclopropyl C-H 3060 cm^{-1} , C=O 1745 cm^{-1}), het NMR- (CDCl_3) (δ 3.80, s, 4H, ethyleenketaalprotonen; δ 2.16-2.46, m, 5H, koolprotonen; δ 1.90-2.16, m, 5H, twee koolprotonen en methylabsorptie bij δ 1.98 ppm) en het massaspektrum (m/e 234, M^+)

De synthese van het 1-broom-4-acetoxymokuneaan 121

is eveneens niet rechtstreeks mogelijk vanuit het homokuneylacetaat 87, omdat zowel de zure hydrolyse tot het 9-ketohomokuneaansysteem alsook de reductie van de keto-functie, bijvoorbeeld via een Wolff-Kishner reductie, een kooiopening van het homokuneaanskelet tot gevolg zullen hebben (zie Hoofdstuk 3). De synthese van het gedeketali-seerde acetaat 121 is daarom uitgevoerd, zoals is weergegeven in Schema 2.34.

SCHEMA 2 34



De methylalcohol 117 werd bereid volgens Klunder³⁵. Hydrolyse van het carbonzuur 67 met 75%-ige zwavelzuur gaf

in 78% opbrengst het overeenkomstige hydraat, dat door middel van de Huang-Minlon modificatie van de Wolff-Kishner reductie werd omgezet in het carbonzuur 116 (opbrengst 45%). Behandeling van 116 met diazomethaan gaf de overeenkomstige ester, die met lithiumaluminiumhydride werd omgezet in de methylalcohol 117 (opbrengst 80%).

Via een zilvernitraat gekatalyseerde reactie van 117 in methanol-water (4:1) werd hieruit de methylalcohol 118 in 93% opbrengst verkregen.

Voor de bereiding van het acetaat 121 werd dezelfde route gevolgd als voor de bereiding van de acetaten 87 en 114. Oxidatie van de methylalcohol 118 gaf in 74% opbrengst het carbonzuur 119, dat vervolgens via de beproefde methode in 91% opbrengst het aminehydrochloride 120 opleverde. Deaminering van 120 met natriumnitriet in azijnzuur gaf een mengsel van het acetaat 121 en het chloride 122. Deze twee verbindingen konden met behulp van kolomchromatografie over silicagel van elkaar worden gescheiden. Elutie met pentaan gaf in 11% opbrengst het chloride 122, terwijl elutie met toluen in 44% opbrengst het acetaat 121 opleverde. Deaminering van het vrije amine 123 gaf uitsluitend het acetaat 121 in een opbrengst van 72%, berekend op het aminehydrochloride 120.

Het acetaat 121 werd gekarakteriseerd aan de hand van het IR- (v cyclopropyl C-H 3050, C=O 1750 cm^{-1}), het NMR- (CDCl_3) (δ 2.18-2.84, m, 8H; δ 2.06, s, 3H, methyl) en het massaspectrum (m/e 254, 256, M^+ , 1Br).

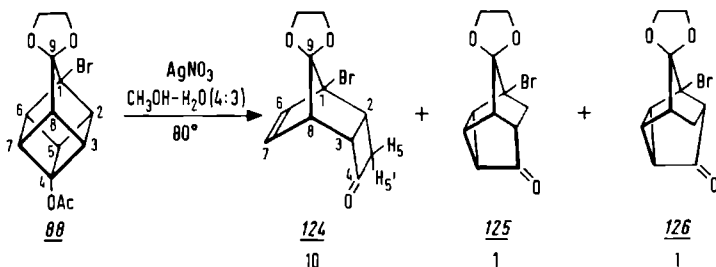
Zoals reeds in het begin van deze paragraaf werd uiteengezet, kan de synthese van homokuneylacetaten in principe ook worden gerealiseerd door eerst vanuit het homokubaancarbonzuur 67 de homokubylacetaten te synthetiseren via groeptransformatiereacties, gevolgd door een kooiisomerisatiereactie met zilver(I). Deze methode heeft als belangrijkste voordeel boven de hiervoor beschreven reactieweg, dat de synthese van homokubylacetaten reeds goed onderzocht was in onze werkgroep. Daarbij is vastgesteld dat

deze acetaten in goede opbrengsten kunnen worden verkregen, zowel via de deamineringsmethode alsook via de Baeyer-Villiger oxidatie benadering. Later werden deze synthesemogelijkheden uitgebreid met de oxidatieve Pb(OAc)₄ decarboxyleringsreactie. Dat toch in eerste instantie is gekozen voor de eerste benadering, nl. kooiisomerisatie gevolgd door groeptransformatie, lag aan het feit dat bij het begin van dit onderzoek grote problemen werden ondervonden bij de zilver(I) gekatalyseerde isomerisatie van het homokubylacetaat 88 (*vide infra*).

Het homokubylacetaat 88 werd rechtstreeks uit het carbonzuur 67 bereid via een oxidatieve decarboxylering met Pb(OAc)₄/Cu(OAc)₂.

Behandeling van dit acetaat met zilvernitraat in methanol-water (4:3) leidde na 23 uur verhitten op 80° tot een volledige omzetting van het acetaat 88. Met behulp van gaschromatografie en IR- en NMR-spektroskopie werd vastgesteld, dat er evenwel geen isomerisatie tot het homokuneylacetaat 87 had plaatsgevonden, maar dat een mengsel van de keto-verbindingen 124, 125 en 126 was ontstaan (verhouding: 10:1:1 respectievelijk) (Schema 2.35).

SCHEMA 2.35

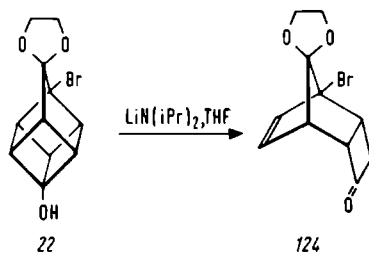


Dit mengsel kon gedeeltelijk worden gescheiden m.b.v. dunne-laagchromatografie (zie experimenteel gedeelte). Het IR-spektrum van het keton 124* vertoonde een carbonylabsorptie

*I.v.m. de duidelijkheid is de nummering van de C-atomen in 124 hetzelfde als in de uitgangsstof 88. De IUPAC-nummering wordt toegepast in het experimenteel gedeelte.

bij 1780 cm^{-1} en zwakke absorpties bij 3080 en 3065 cm^{-1} voor de olefineprotonen. Het NMR-spektrum (CDCl_3) gaf een dublet bij $\delta\ 6.24$ (2H , H_6H_7), een multiplet bij $\delta\ 3.82\text{--}4.36$ (5H , ethyleenketaalprotonen en H_3), een multiplet bij $\delta\ 3.09\text{--}3.33$ ($1\frac{1}{2}\text{H}$, H_2 en H_5), een multiplet bij $\delta\ 2.78\text{--}3.00$ ($1\frac{1}{2}\text{H}$, H_8 en H_5) en een dublet van tripletten bij $\delta\ 2.29\text{--}2.60\text{ ppm}$ (1H , H_5). Dit keton werd ook door Klunder³⁵ geïsoleerd bij de base gekatalyseerde kooiopening van de homokubylalcohol 22 (Schema 2.36).

SCHEMA 2.36



De structuur van 124 (Schema 2.36) was reeds ondubbelzinnig vastgesteld met behulp van NMR-spektroskopie ($\text{Eu}(\text{fod})_3$ en spin-ontkoppeling)⁴⁹. De spektrale gegevens van het keton 124, verkregen via het acetaat 88 (Schema 2.35) en de alcohol 22 (Schema 2.36), waren identiek.

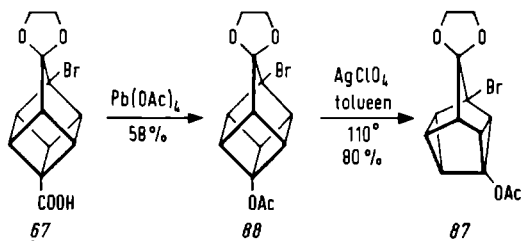
De tweede fraktie die met dunnelaagchromatografie werd geïsoleerd (zie experimenteel gedeelte), bleek een 1:1 mengsel te zijn van de halfkooiketonen 125 en 126 (Schema 2.35). Het IR-spektrum van dit mengsel vertoonde onder meer een carbonylabsorptie bij 1735 cm^{-1} . Het NMR-spektrum (CDCl_3) gaf een asymmetrisch multiplet bij $\delta\ 3.87\text{--}4.43\text{ ppm}$ voor de ethyleenketaalprotonen, een complex absorptiepatroon tussen $\delta\ 1.87\text{--}3.17\text{ ppm}$ en een dublet bij $\delta\ 1.54\text{ ppm}$ ($J \sim 11\text{ Hz}$, de helft van een AB patroon). De scheiding van dit mengsel en de structuuranalyse zal uitvoerig worden besproken in Hoofdstuk 3.

Teneinde na te gaan of het gedrag van het homokubylacetaat 88 t.o.v. zilver(I) afhankelijk was van het gebruik-



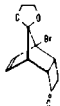
te milieu, werd het acetaat 88 ook behandeld met zilver-perchloraat in benzeen. Na 2 dagen verwarmen op 40° trad totaal geen reactie op. Een temperatuursverhoging tot circa 110° (reactiemedium: toluen) was evenwel voldoende om de reaktiesnelheid zodanig te verhogen, dat binnen 24 uur een totale omzetting van het homokubylacetaat 88 kon worden bewerkstelligd. Uit de analytische en spektroskopische gegevens bleek, dat in dit geval uitsluitend het homokuneylacetaat 87 was ontstaan (opbrengst 80%).

De route in Schema 2.37 is, gezien het positieve resultaat van deze cruciale kooiisomerisatiestap, uiteindelijk de aantrekkelijkste gebleken voor de bereiding van de homokuneylacetaaten. Het homokuneylacetaat 87 bijvoorbeeld, kan in circa 3 dagen in een totaalopbrengst van 46% uit het homokubaancarbonzuur 67 worden gesynthetiseerd.

SCHEMA 2.37



Het gedrag van het homokubylacetaat t.o.v. zilver(I) is dus duidelijk afhankelijk van het medium waarin deze reactie wordt uitgevoerd: in toluen, isomerisatie tot het homokuneyaansysteem, in methanol-water, kooiopening tot onder meer het tricyclononenonsysteem 124. Aangezien in de literatuur vrijwel altijd de homokubaan-homokuneeaanisomerisaties onder watervrije omstandigheden worden uitgevoerd, werd de invloed van methanol-water op de zilver(I) reactie ook onderzocht voor enkele andere 4-gesubstitueerde homokubaanderivaten (zie Tabel pag. 52).

uitgangsp dukt	zilver (I)	oplosmiddel	reaktieduur (uur)	temp. (°C)	reaktiep dukt	opbrengst (%)
						
<u>109</u> : R=H	AgNO ₃	CH ₃ OH-H ₂ O 4:3	24	80	<u>127</u> : R=H	98
<u>128</u> : R=CH ₃	AgNO ₃	CH ₃ OH-H ₂ O 4:3	24	80	<u>129</u> : R=CH ₃	88
<u>130</u> : R=CH ₂ CN	AgNO ₃	CH ₃ OH-H ₂ O 4:3	120	80	<u>131</u> : R=CH ₂ CN + <u>130</u>	10 90
<u>132</u> : R=NH ₂	AgNO ₃	CH ₃ OH-H ₂ O 4:3	1	25	<u>124</u>	73
<u>22</u> : R=OH	AgNO ₃	CH ₃ OH-H ₂ O 4:3	1	25	<u>124</u>	80
						

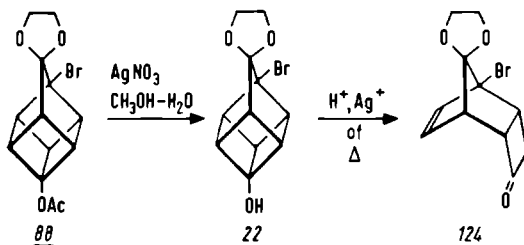
Het bleek, dat ook in het geval van het amine 132 en de alcohol 22 geen kooiisomerisatie tot het homokuneylamine respektievelijk de homokuneylalcohol optrad, doch uitsluitend kooiopening tot het tricyclononenon 124. De homokubaanderivaten 109 en 128 daarentegen, isomeriseerden in hoge opbrengst tot de overeenkomstige homokuneanen 127 respektievelijk 129. Het homokubylmethylcyanide 130 isomeriseerde zeer langzaam tot het homokuneylmethylcyanide 131. Ook voor 130 bleek, evenals voor het acetaat 88, dat temperatuursverhoging de reaktiesnelheid aanzienlijk verhoogde (zie experimenteel gedeelte).

De reactie van bovengenoemde homokubanen met zilvernitraat in methanol-water verloopt dus in het algemeen analoog aan de reactie van monogesubstitueerde 4-homokubaanverbindingen met zilverperchloraat in benzeen, die door Paquette zijn onderzocht (Schema 2.13). Alleen het acetaat 88, de alcohol 22 en het amine 132 vertonen een afwijkend gedrag in methanol-water en geven in hoge opbrengst het tricyclononenon 124 (deze verbindingen: 88, 22 en 132 zijn door Paquette niet bestudeerd).

Uit andere recente onderzoeken in onze werkgroep is gebleken, dat de homokubylalcohol 22 een bijzonder reaktieve verbinding is die, zowel thermisch alsook onder basische en zure omstandigheden, kooiopeningsreacties geeft. Wordt 22 gedurende 5 uur in kokende benzeen verhit, dan wordt in hoge opbrengst het tricyclononenon 124 gevormd. Deze verbinding wordt ook verkregen wanneer de alcohol 22 wordt behandeld met zoutzuur in methanol. Op grond van deze resultaten is het verleidelijk de afwijkende zilver(I) reactie van het acetaat 88 in methanol-water te verklaren door aan te nemen, dat onder invloed van zilvernitraat in methanol-water, hydrolyse van het acetaat 88 plaatsvindt tot de alcohol 22, die dan vervolgens thermisch of onder invloed van elektrofielen (H^+ of Ag^+) (zilvernitraat kan in methanol autokatalytisch H^+ genereren)⁵³ kooiopening geeft tot het tricyclononenon 124 (Schema 2.38). De thermische

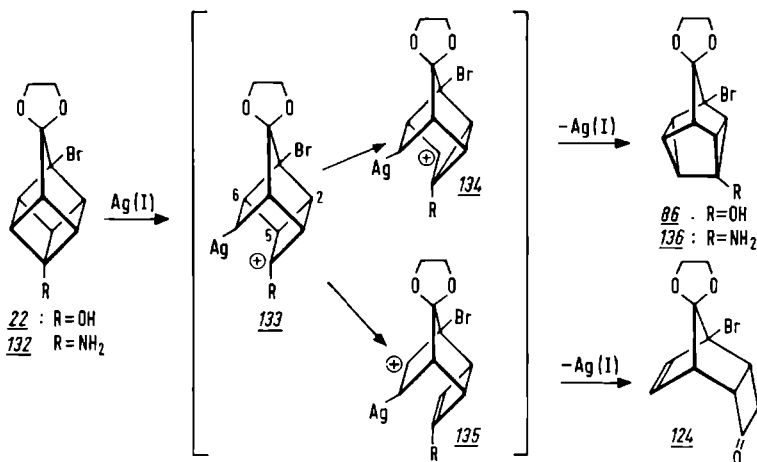
reactie is zeker niet onwaarschijnlijk gezien de relatief hoge reaktietemperatuur die wordt gebruikt om volledige omzetting met zilver(I) te bewerkstelligen.

SCHEMA 2 38



Daar staat tegenover dat niet zonder meer uitgesloten kan worden, dat de aanwezigheid van de alcohol- of aminefunctie het mechanisme van de zilver(I) reactie met het homokubaansysteem niet zal beïnvloeden. Gewoonlijk wordt aangenomen, dat de vorming van het homokuneaan tot stand komt via een cyclobutyl-cyclopropylcarbiny l kationische omlegging, waarbij een migratie optreedt van de bijzonder sterk gespannen C₂-C₅ binding (in dit geval 133 → 134, Schema 2.39).

SCHEMA 2 39

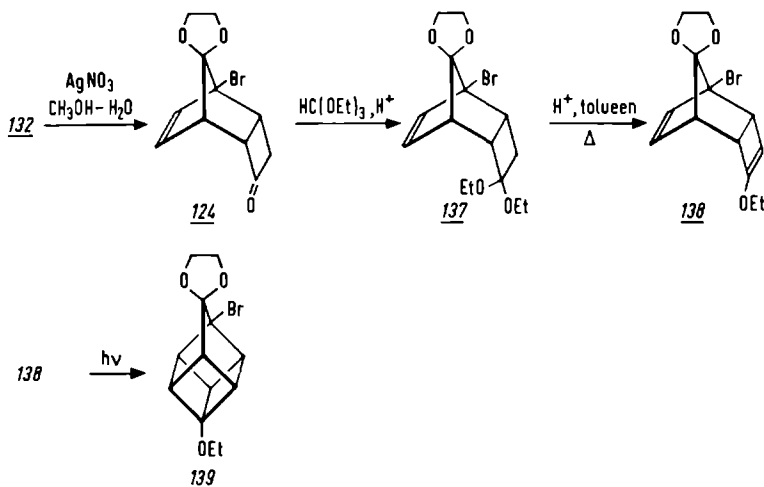


In principe kan ook verbreking optreden van de C₅-C₆

binding tot 135, waarna via eliminatie van zilver(I) het tricyclononenon 124 zou ontstaan. Hoewel het eerste mechanisme (migratie van de C₂-C₅ binding) op thermodynamische gronden waarschijnlijker is, zou resonantiestabilisatie van het kation 133 door de vrije elektronenpaar bezittende substituent aan C₄ een mogelijke reden voor een deviatie kunnen zijn. Om dit aspect te onderzoeken, werd de 4-homokubylethylether 139 gesynthetiseerd en de reactie met zilvernitraat in methanol-water onderzocht.

De meest direkte weg om de ethylether 139 te bereiden, is alkylering van de homokubylalcohol 22. Deze reactie is evenwel niet mogelijk, aangezien onder basische omstandigheden kooiopening van 22 plaatsvindt. De ethylether 139 (Schema 2.40) werd daarom op analoge wijze bereid als beschreven door Paquette en medewerkers¹³ voor de ethylether 37g (Schema 2.13).

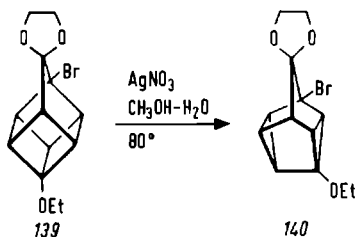
SCHEMA 2.40



Ketalisering van het keton 124 met triethyl orthoformiaat gaf in 82% opbrengst het diketaal 137. Behandeling van 137 met een katalytische hoeveelheid watervrij *p*-tolueensulfonzuur in kokende toluene, gaf in kwantitatieve opbrengst de enoether 138. De fotochemische cyclisatie van de enoether

138 werd uitgevoerd in cyclohexaan met licht van 254 nm en gaf een mengsel van produkten bestaande uit polymeer, keton 124, ketaal 137 en de homokubylethylether 139. De opbrengst van de ethylether 139 (28%) werd bepaald met behulp van GLC. Kolomchromatografie over silicagel/tolueen- CH_2Cl_2 (1:1) gaf een nagenoeg zuiver produkt 139. Behandeling van de homokubylethylether 139 met zilvernitraat in methanol-water (4:3) gaf na 1 uur verhitten op 80° uitsluitend de homokuneyl-ethylether 140 in een opbrengst van 80% (Schema 2.41).

SCHEMA 2 41



Een analytisch zuiver produkt 140 werd verkregen met behulp van preparatieve gaschromatografie (kolom: 10% Carbowax 20 M, $6 \times \frac{1}{4}$ ", temp. 220°).

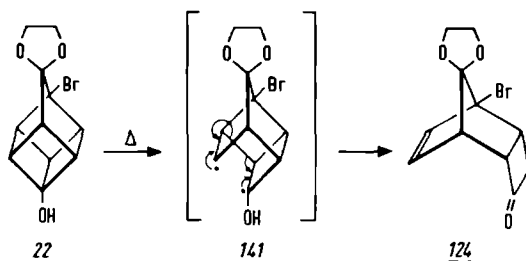
Dit resultaat maakt duidelijk, dat de aanwezigheid van een sterk elektronendonerende groep op de 4-positie in het homokubaansysteem de snelheid van de isomerisatie vergroot (zie ook Schema 2.13), doch in het geheel geen invloed uitoefent op de aard van het mechanisme. Op grond van dit resultaat is het daarom zeer onwaarschijnlijk dat een afwijkende reactie, nl. de vorming van het intermediair 135 (Schema 2.39) wel plaats zou vinden bij de homokubylalcohol 22 en het homokubylamine 132.

Om nader inzicht te verkrijgen in de kooiopening van de alcohol 22 en het amine 132 onder invloed van zilver(I), werden beide verbindingen in een blanco experiment in de afwezigheid van zilvernitraat verhit in kokende methanol-water (4:3). De alcohol 22 gaf na 21 uur in hoge opbrengst het tricyclononenon 124. Het amine 132 had na

25 uur volledig gereageerd, er werd een complex mengsel aan produkten verkregen waarin slechts een weinig keton 124 aanwezig was. Dit resultaat is in scherpe tegenstelling met de reakties in aanwezigheid van zilvernitraat, die binnen 1 uur bij 25° in hoge opbrengst het tricyclononenon 124 opleverden (zie Tabel). Dit betekent dat zilver(I) de kooi-openingsreactie katalyseert.

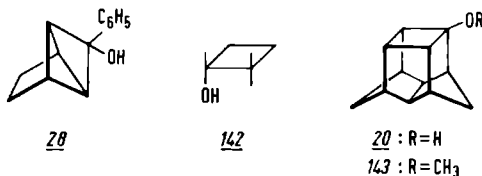
De thermische omlegging van de alcohol 22 tot het tricyclononenon 124 zou via een diradikaal intermediair 141 kunnen verlopen (Schema 2.42).

SCHEMA 2.42



Een dergelijk intermediair is onlangs door Padwa⁵⁴, Feit⁵⁵ en Fukunaga⁵⁶ voorgesteld voor de thermische omlegging van 2-hydroxy-2-fenyl-bicyclo[1.1.1]pentaan 28, *cis*-1,2-dimethylcyclobutanol 142 en de vogelkooialcohol 20 (Fig. 2.2).

FIG 2.2

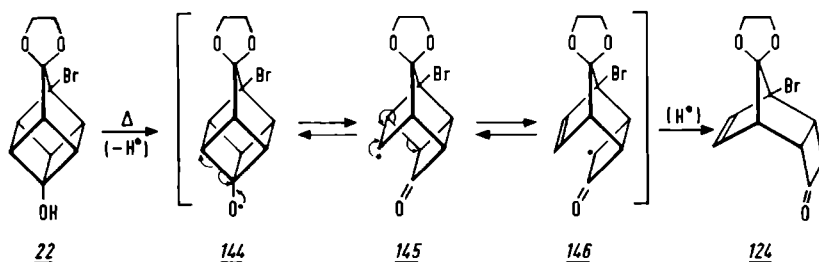


De grotere thermische stabiliteit van het methoxyvogelkooi-derivaat 143, vergeleken met de alcohol 20, is echter met dit mechanisme in tegenspraak. Aangezien een methoxygroep het aangrenzende koolstofradikaalcentrum beter stabiliseert

dan een hydroxylfunctie⁵⁷, zou de methoxyverbinding 143 juist thermisch labiel moeten zijn dan de alcohol 20, wanneer wordt aangenomen dat de thermische omzetting plaatsvindt via een 1,4-diradikaal intermediair. Een verklaring voor de grotere thermische stabiliteit van de methoxyverbinding 143 werd evenwel niet gegeven. Ook in het homokubaansysteem is de ethylether 139 thermisch aanzienlijk stabiel dan de alcohol 22.

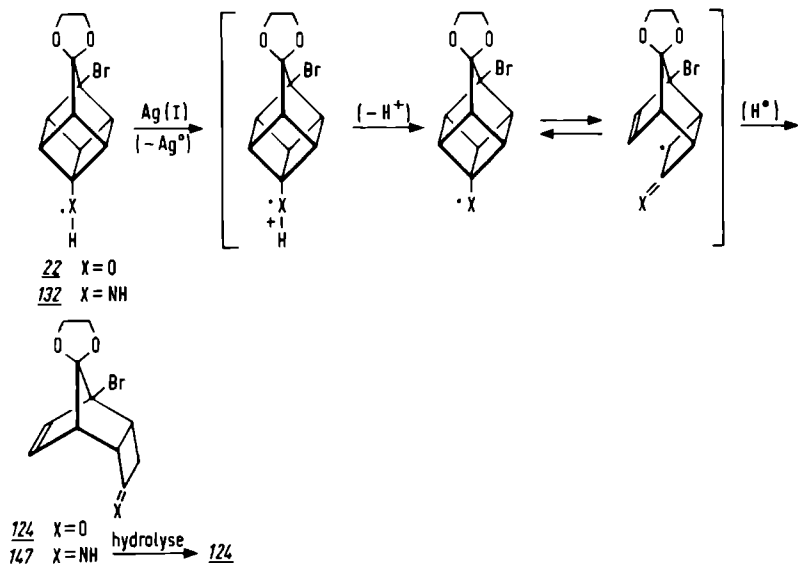
Een radikaalmechanisme dat deze resultaten bevredigend zou kunnen verklaren, is weergegeven in Schema 2.43 voor de alcohol 22.

SCHEMA 2.43



Er vindt allereerst een homolytische splitsing plaats van de O-H binding, waarbij het alkoxyradikaal 144 ontstaat, dat via de radikaalintermediären 145 en 146 het tricyclononenonon 124 geeft. Een dergelijk radikaalmechanisme zou eveneens kunnen optreden voor het homokubylamine 132. Voor de alcohol 22 en het amine 132 is vastgesteld dat de kooiopening veel sneller plaatsvindt in aan- dan in afwezigheid van zilvernitraat. Waarschijnlijk wordt hier de radikaalvorming versneld doordat het zilvernitraat met de alcohol 22 en het amine 132 reageert, zoals is weergegeven in Schema 2.44. Via een intramolekulaar oxidatie-reduktie proces^{58,59} onder afsplitsing van zilver, ontstaat een radikaalkation. Dit radikaalkation splitst H^+ af en geeft een radikaal dat op analoge wijze als beschreven in Schema 2.43, het tricyclononenonon 124 oplevert.

SCHEMA 2.44

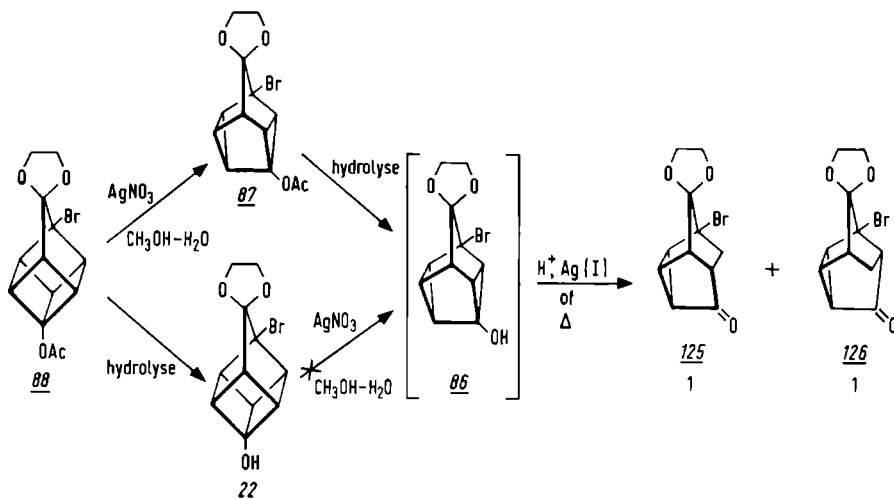


Hoewel er geen ondubbelzinnige bewijzen voor een ontleding via een radikaalmechanisme ter beschikking staan, wordt er de voorkeur aan gegeven boven een kationisch mechanisme.

De vorming van de halfkooiketonen 125 en 126 uit het homokubylacetaat 88 (Schema 2.35) kan worden verklaard, zoals is weergegeven in Schema 2.45. Het acetaat 88 hydrolyseert niet alleen onder invloed van zilver(I) in methanol-water tot de homokubylalcohol 22, maar isomeriseert bovendien, echter veel langzamer, tot het homokuneylacetaat 87. Dit acetaat 87 hydrolyseert in aanwezigheid van zilver(I) in waterig milieu tot de alcohol 86. Deze alcohol, die niet kon worden geïsoleerd (zie ook pag. 39), geeft vermoedelijk op analoge wijze als beschreven voor de homokubylalcohol 22 (Schema 2.43 en 2.44), de ketonen 125 en 126. Hetzelfde 1:1 mengsel van de ketonen 125 en 126 werd verkregen wanneer het acetaat 87 werd behandeld met zilvernitraat of met zoutzuur in methanol-water (zie Hoofdstuk 3

voor de zuur gekatalyzeerde omlegging).

SCHEMA 245



De ketonen 125 en 126 kunnen niet zijn ontstaan uit de homokubylalcohol 22, omdat deze alcohol in aanwezigheid van zilvernitraat in methanol-water uitsluitend het tricyclononenonon 124 oplevert (zie tabel pag. 52).

Algemene opmerkingen

De elementanalyses werden uitgevoerd op de micro-analytische afdeling van het Organisch-Chemisch Laboratorium van de Universiteit te Nijmegen door de heer J. Diersmann en op de micro-analytische afdeling van de Chemische Laboratoria van de Rijksuniversiteit te Groningen onder leiding van de heer D. Hamminga. De IR-spektra werden opgenomen op een Perkin-Elmer 257 "Grating Spectrophotometer". De NMR-spektra werden bepaald op een Varian HA-100, XL-100, EM-390 of op een Bruker WH-90 spektrometer met TMS (tetramethylsilaan) als interne standaard. De vorm van de NMR-absorpties wordt aangegeven door de volgende afkortingen: s = singulet, d = doublet, t = triplet, k = kwartet en m = multiplet. De massaspektra werden opgenomen op een Varian SM-1B massaspektrometer of op een Finnigan 3100 gaschromatograaf-massaspektrometer combinatie door de heer L. Weys. De smeltpunten werden bepaald met een Reichert smeltpuntsmikroskoop en zijn niet gecorrigeerd. Bij kolomchromatografie werd gebruik gemaakt van aluminiumoxide (aktiviteit 1, neutraal, Baker) of "Kieselgel" 60 (0.063-0.200 mm, Merck). Voor dunne-laagchromatografie werd "Kieselgel" 60 F254 (0.2 mm, Merck) gebruikt en voor preparatieve dunnelaagchromatografie "Kieselgel" 60 F254 (0.25 t/m 2 mm, Merck). Gaschromatografische analyses werden uitgevoerd met een Varian Aerograph 1400 of een Hewlett & Packard 5710A gaschromatograaf, voorzien van een vlamionisatiedetektor (kolom: 5% SE30, 6x1/8", temp. 150-200°C). Preparatieve gaschromatografie werd uitgevoerd met de Hewlett&Packard 5710A gaschromatograaf.

Cyclopentanon ethyleenketaal 81 werd bereid uit cyclopentanon 80 zoals is beschreven door DePuy en medewerkers⁶⁰ voor de bereiding van 2-chloorcyclopentanon ethyleenketaal. In afwijking van het voorschrift werd 1 gram *p*-tolueensulfonzuur op 240 gram cyclopentanon gebruikt, kpt. 154-156°

(lit.³⁶ 152-155°). Opbrengst 62% (lit.³⁷ 70.5%).

2,2,5-Tribroomcyclopentanon ethyleenketaal 82 werd bereid uit cyclopentanon ethyleenketaal 81 volgens Chapman, Key en Toyne³⁶. In afwijking van het voorschrift werd het reactiemengsel niet uitgegoten in een 5%-ige NaHCO₃ oplossing maar in water. Het tribroomketaal 82 werd in 70% opbrengst verkregen (lit.³⁶ 69.5%).

1,4-Dibroomtricyclo[5.2.1.0^{2,6}]deka-3,8-dieen-5,10-dion bis-ethyleenketaal 84 werd bereid door dehydrobromering van 2,2,5-tribroomcyclopentanon ethyleenketaal 82 volgens Chapman, Key en Toyne³⁶. Opbrengst 80% (lit.³⁶ 76%).

1,4-Dibroomtricyclo[5.2.1.0^{2,6}]deka-3,8-dieen-5,10-dion 10-ethyleenketaal 65 werd bereid uit het diketaal 84 volgens Eaton en Cole². Opbrengst 100% (lit.³⁶ 91%).

5,9-Dibroompentacyclo[5.3.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]dekaan-6,10-dion 6-ethyleenketaal 66 werd bereid door bestraling van het ketaal 65, zoals is beschreven door Klunder³⁵. Opbrengst 100% (lit.³⁵ 100%).

1-Broompentacyclo[4.3.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]nonaan-9-on ethyleenketaal 4-carbonzuur 67 werd bereid door koolkontraktie van het 1,3-bishomokubanon 66, zoals is beschreven door Chapman, Key en Toyne³⁶. Opbrengst 90% (ruw produkt) (lit.³⁶ 79%).

Methyl 1-broompentacyclo[4.3.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]nonaan-9-on ethyleenketaal 4-carboxylaet 85 werd bereid uit carbonzuur 67 volgens Chapman, Key en Toyne³⁶. Opbrengst 100% (lit.³⁶ 87%).

1-Broom-4-(hydroxymethyl)pentacyclo[4.3.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]nonaan-9-on ethyleenketaal 91 werd bereid uit de methylester 89 volgens Key³⁷. Opbrengst 85% (lit.³⁷ 79.1%).

De alcohol werd gekristalliseerd uit n-hexaan, smpt. 84-87° (lit.³⁷ 80-84°). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3450 cm⁻¹ (OH); NMR (CDCl₃)

δ 3.89-4.36 (sym. m, ethyleenketaalprotonen), 3.67 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{-O}-$), 3.36-3.58 (m, 5H), 2.76-2.93 (m, 1H, H8), 1.58 (s, 1H, OH); m/e 284, 286 (M^+ , 1 Br).

1-Broom-4-(hydroxymethyl)pentacyclo[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}.0^{5,7}]nonaan-9-on ethyleenketaal 92. Aan een oplossing van de alcohol 91 (1.0 g, 3.5 mmol) in methanol (20 ml) en water (5 ml) werd zilvernitraat (1.0 g, 5.9 mmol) toegevoegd. Na 24 uur koken werd de methanol afgedampt, het residu verdund met water en geëxtraheerd met chloroform. De chloroformextrakten werden gewassen met een verzadigde natriumchloride oplossing en water, en gedroogd (MgSO_4). Verwijdering van de chloroform leverde een gele olie op, die langzaam uitkristalliseerde na toevoegen van een weinig ether (0.8 g, 80%). Een analytisch zuiver produkt 92 werd verkregen door kristallisatie uit *n*-hexaan, smpt. 101-103°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3360, 3260 (OH), 3050 (cyclopropyl C-H) cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) δ 3.89-4.36 (sym. m, 4H, ethyleenketaalprotonen), 3.82 (AB-kwartet, J_{AB} 12 Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{-O}-$), 1.93-2.53 (m, 7H, 6 kooiprotonen + OH); m/e 284, 286 (M^+ , 1Br), 283, 285 (M^+-H , 1Br), 253, 255 ($\text{M}^+-\text{CH}_2\text{OH}$, 1Br), 205 (M^+-Br). Analyse, gevonden: C, 50.92; H, 4.64; Br, 28.11; berekend voor: $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrO}_3$: C, 50.55; H, 4.60; Br, 28.03%.

1-Broompentacyclo[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}.0^{5,7}]nonaan-9-on ethyleenketaal 4-carbonzuur 85. Aan een oplossing van KMnO_4 (4.8 g, 30.4 mmol) in water (50 ml) werd benzeen (30 ml), tetrabutylammoniumbromide (0.5 g, 1.6 mmol) en methylalcohol 92 (3.2 g, 11.2 mmol) toegevoegd⁴². Na 3 dagen roeren bij kamertemperatuur werd NaHSO_3 aq. (5%) toegevoegd om de overmaat KMnO_4 te vernietigen. Het neerslag van bruinsteen werd afgefiltreerd, de waterlaag afgescheiden en aangezuurd met HCl aq. (6%). Het aldus verkregen neerslag werd afgefiltreerd, gewassen met water en gedroogd boven CaCl_2 *in vacuo*. Opbrengst 2.69 gram (80%). Door kristallisatie uit aceton werd een zuiver produkt 85 verkregen, smpt. >260°, ontleding.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1675 (C=O) cm^{-1} ; NMR (D_2O -NaOH) δ 4.30-4.70 (sym. m, 4H, ethyleenketaalprotonen), 2.32-3.20 (m, 6H); m/e 298, 300 (M^+ , 1Br). Analyse, gevonden: C, 48.21; H, 3.67; Br, 26.59; berekend voor $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrO}_4$: C, 48.16; H, 3.68; Br, 26.76%.

1-Broompentacyclo[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}.0^{5,7}]nonaan-9-on ethyleenketaal 4-aminehydrochloride 97. Aan een ijskoude oplossing van het carbonzuur 85 (14.0 g, 0.047 mol) in aceton (100 ml) en water (4 ml) werd onder roeren langzaam Et_3N (4.8 g, 0.047 mol) in aceton (100 ml) toegedruppeld. Vervolgens werd in 45 min. een oplossing van ethyl chloorformiaat (6.6g, 0.061 mol) in aceton (22 ml) toegevoegd, het mengsel gedurende 30 min. bij 0° geroerd en tot slot werd een oplossing van NaN_3 (4.6 g, 0.071 mol) in water (16 ml) toegedruppeld. Na 2 uur roeren bij 0° werd het mengsel uitgegoten in ijswater en geëxtraheerd met benzeen. De benzeenlaag werd gedroogd (MgSO_4) en afgedampt, waarbij het azide 95 als een kristallijne stof werd verkregen. IR absorpties bij 2140 (N_3) en 1700 (C=O) cm^{-1} . Het azide 95 werd opgelost in droge benzeen en gedurende 6 uur gekookt, waarna het oplosmiddel werd verwijderd en het isocyanaat 96 als een kristallijne stof werd verkregen (IR ν N=C=O 2270 cm^{-1}). Het isocyanaat 96 werd opgelost in THF (100 ml), en na toevoeging van gec. HCl (24 ml), werd het mengsel 2 uur gekookt. De THF werd afgedestilleerd, het residu verdund met gedestilleerd water en met ether geëxtraheerd. De waterlaag werd drooggedampt, waarbij het ruwe aminehydrochloride 97 (11.0 g) in 76% opbrengst werd verkregen, smpt. 194-197°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3100-2500, 2000, 1600 en 1510 cm^{-1} ; NMR (D_2O) δ 4.28-4.66 (sym. m, 4H, ethyleenketaalprotonen), 2.44-3.20 (m, 6H); m/e 269, 271 (M^+ -HCl, 1Br). Dit ruwe aminehydrochloride 97 werd gebruikt voor de bereiding van het acetaat 87.

N,N'-bis-4-(1-broompentacyclo[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}.0^{5,7}]nonyl-9-on ethyleenketaal)ureum 100. Bij de Curtiusomlegging 95 → 96 ontstaat het ureumderivaat 100, wanneer water in het oplosmiddel (benzeen) aanwezig is, smpt. >250^o, ontleding. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3330 (N-H), 1640 (C=O), 1540 (CO-NH) cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 5.33 (breed s, 2H, NH), 3.89-4.36 (sym. m, 8H, ethyleenketaalprotonen), 2.00-2.33 (m, 12H, kooiprotonen). Analyse, gevonden: C, 49.05; H, 3.99; N, 4.94; berekend voor C₂₃H₂₂Br₂O₅N₂: C, 48.79; H, 3.92; N, 4.95%.

1-Broom-4-acetoxypentacyclo[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}.0^{5,7}]nonaan-9-on ethyleenketaal 87. NaNO₂ (16.0 g, 0.232 mol) werd in kleine porties gedurende twee uur toegevoegd aan een oplossing van het aminehydrochloride 97 (4.0 g, 0.013 mol) in AcOH (80 ml). Na 20 uur roeren bij kamertemperatuur werd de oplossing geneutraliseerd met NaHCO₃ aq. (5%). Het mengsel werd geëxtraheerd met chloroform (2x) en de organische laag gewassen met NaHCO₃ aq. (5%) en water. Na drogen (MgSO₄) werd het oplosmiddel verwijderd, waarbij een olie werd verkregen (3.24 g). Een gaschromatogram toonde de aanwezigheid van twee componenten aan. De olie werd opgelost in tolueen en gechromatografeerd over silicagel. Elutie met tolueen gaf het 1-broom-4-chloorpentacyclo[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}.0^{5,7}]nonaan-9-on ethyleenketaal 101 (0.6 g, 16%). Een analytisch zuiver produkt 101 werd verkregen door kristallisatie uit EtOH, smpt. 105-106^o. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3070 (cyclopropyl C-H) cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 3.80-4.30 (sym. m, 4H, ethyleenketaalprotonen), 1.96-2.60 (m, 6H); m/e 290 (M⁺, 1Br, 1Cl). Analyse, gevonden: C, 45.94; H, 3.42; Cl, 12.30; Br, 27.68; berekend voor C₁₁H₁₀BrClO₂: C, 45.62; H, 3.48; Cl, 12.25; Br, 27.59%. Verdere elutie met chloroform gaf het acetaat 87 (2.63 g, 64%). Kristallisatie uit CHCl₃/net.ether 60-80^o gaf het zuivere acetaat, smpt. 81-84^o. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3065 (cyclopropyl C-H), 1750 (C=O) cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 3.84-4.30 (sym. m, 4H, ethyleenketaalprotonen), 1.96-2.60 (m, 6H), 2.02 (s, 3H, -O-C(=O)-CH₃); m/e 312, 314 (M⁺, 1Br).

Analyse, gevonden: C, 50.05; H, 4.20; Br, 25.89; berekend voor $C_{13}H_{13}BrO_4$: C, 49.87; H, 4.19; Br, 25.52%.

1-Broom-4-aminepentacyclo[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}.0^{5,7}]nonaan-9-on ethyleenketaal 99. Het ruwe aminehydrochloride 97 werd opgelost in water, behandeld met $NaHCO_3$ aq. (5%) en geëxtraheerd met chloroform (2x). De gekombineerde organische lagen werden gewassen met water en gedroogd ($MgSO_4$). Na afdammen van het oplosmiddel werd het amine 99 als een lichtgele vaste stof in kwantitatieve opbrengst verkregen. IR v 3340 (NH_2), 3030 (cyclopropyl C-H) cm^{-1} ; NMR ($CDCl_3$) δ 3.80-4.40 (sym. m, 4H, ethyleenketaalprotonen), 1.80-2.50 (m, 8H, kooiprotonen + NH_2). Deaminering van dit amine, op dezelfde wijze zoals is beschreven voor de deaminering van het aminehydrochloride 97, gaf in 73% opbrengst het acetaat 87.

4-Acetyl-1-broompentacyclo[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}.0^{5,7}]nonaan-9-on ethyleenketaal 103. Een suspensie van het carbonzuur 85 (1.8 g, 6.0 mmol) in absolute ether (50 ml) werd langzaam toegevoegd aan een oplossing van methyllithium (12.0 mmol) in ether. Na 5 uur koken werd het mengsel verdund met water en met ether geëxtraheerd. De etherlaag werd gedroogd ($MgSO_4$) en afgedampt, waarbij een heldere olie (1.3 g) werd verkregen, die na toevoegen van een weinig ether uitkristalliseerde. Een gaschromatogram toonde de aanwezigheid van 2 componenten aan (1:11). Een analytisch zuiver produkt 103 (80%) werd verkregen na kolomchromatografie over silicagel/ $CHCl_3$ en kristallisatie uit $CHCl_3$ /pet.ether 60-80°, smpt. 128-131°. Het bijproduct werd niet nader gekarakteriseerd. Het IR spectrum van 103 vertoonde absorpties bij 3060 (cyclopropyl C-H), 1670 (C=O) cm^{-1} ; NMR ($CDCl_3$) δ 3.82-4.30 (sym. m, 4H, ethyleenketaalprotonen), 1.92-2.94 (komplex patroon, 9H, kooiprotonen en singulet absorptie bij δ 1.96 voor $-C(=O)CH_3$); m/e 296, 298 (M^+ , 1Br). Analyse, gevonden: C, 52.56; H, 4.43; Br, 26.47; berekend voor $C_{13}H_{13}BrO_3$: C, 52.55; H, 4.41; Br, 26.89%.

Behandeling van het homokuneylmethylketon 103 met mCPBA.
 Aan een oplossing van het methylketon 103 (174 mg, 0.59 mmol) in chloroform (15 ml) werd mCPBA (110 mg, 0.64 mmol) toegevoegd. Na 4 dagen koken werd afgekoeld, gewassen met NaHSO_3 aq. (5%), Na_2CO_3 aq. (5%), en water. Na drogen (MgSO_4) van de organische laag werd het oplosmiddel afgedestilleerd. Een kristallijne stof (160 mg) werd verkregen waarvan de spektrale gegevens volledig overeenstemden met die van de uitgangsstof, het homokuneylmethylketon 103.

Bereiding van het homokubylacetaat 88 d.m.v. $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ oxidatie van het homokubaancarbonsuur 67. Het acetaat 88 werd bereid uit het carbonzuur 67, zoals is beschreven door Sakkers⁴⁹. Een suspensie van het carbonzuur 67 (0.5 g, 1.7 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0.9 g, 5.0 mmol), KOAc (1.7 g, 17.3 mmol) en $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (2.6 g, 5.0 mmol) in ijsazijn (25 ml) werd onder roeren in een N_2 atmosfeer 4 uur bestraald met een 700 W Hanovia medium pressure kwiklamp (Q 700), voorzien van een pyrex koelmantel. Na afloop werd ethyleenglykol (5 ml) toegevoegd om niet gereageerd $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ af te vangen. Na verwijdering van het oplosmiddel werd het residu verdund met water en geëxtraheerd met ether. Na drogen (MgSO_4) en afdampen werd een heldere olie geïsoleerd die langzaam uitkristalliseerde (390 mg). Een gaschromatogram toonde de aanwezigheid van twee componenten aan die met behulp van kolomchromatografie over silicagel werden gescheiden. Elutie met benzeen gaf het 1-broompentacyclo[4.3.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]nonaan-9-on ethyleenketaal 109 in 20% opbrengst, smt. 64-65° (lit.^{2,37} 64-65°). Verdere elutie met chloroform gaf het 1-broom-4-acetoxypentacyclo[4.3.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]nonaan-9-on ethyleenketaal 88 (58%) als een kristallijne stof, smpt. 111-114° (lit.³⁵ 111-114°). De spektrale gegevens van het homokubaan 109 en het homokubylacetaat 88 stemden volledig overeen met de door Key³⁷ (109) en Klunder³⁵ (88) opgegeven waarden.

Dezelfde reactie-omstandigheden werden toegepast bij

pogingen om het homokuneaancarbonzuur 85 om te zetten in het homokuneylacetaat 87. Onder deze omstandigheden vond geen reactie plaats. Zelfs na 24 uur bestralen werd uitsluitend het uitgangsprодукт geïsoleerd (80%). Ook onder thermische omstandigheden (5 uur, 70°), omstandigheden die in het homokubaansysteem wel aanleiding geven tot de vorming van het acetaat 88, vond geen reactie plaats.

4-(Hydroxymethyl)pentacyclo[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}.0^{5,7}]nonaan-9-on ethyleenketaal 110. Aan een mengsel van de methylalcohol 92 (4.2 g, 14.7 mmol), *t*-BuOH (4.7 g, 63.5 mmol) en droge THF (50 ml) onder N₂ atmosfeer werden gedurende 1 uur kleine stukjes lithiiummetaal (1.2 g, 173.9 mmol) toegevoegd. Na 14 uur koken werd afgekoeld, verdund met water (druppelsgewijs) en werd het mengsel vervolgens nog 1 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het mengsel werd geëxtraheerd met chloroform, gedroogd (MgSO₄) en behandeld met norit. Filtreren en afdampen van het oplosmiddel gaf een lichtgele olie (2.3 g, 76%). Een analytisch zuiver produkt 110 (heldere olie) werd verkregen na kolomchromatografie over silicagel (chloroform). IR v 3400 (OH), 3040 (cyclopropyl C-H) cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 3.93 (s, 4H, ethyleenketaalprotonen), 3.80 (s, 2H, -CH₂-O-), 2.38 (m, 2H), 1.93-2.34 (m, 5H), 1.69 (breed s, 1H, OH); m/e 206 (M⁺).

Pentacyclo[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}.0^{5,7}]nonaan-9-on ethyleenketaal 4-carbonzuur 111. Dezelfde werkwijze als voor de oxidatie van de alcohol 92 tot carbonzuur 85 werd gebruikt. De waterlaag werd voorzichtig geneutraliseerd met HCl aq. (6%), waarna het carbonzuur 111 langzaam neersloeg. Het witte neerslag werd afgefiltreerd, gewassen met water en gedroogd boven CaCl₂ *in vacuo* (1.4 g, 65%). Het filtraat werd 3 dagen kontinu geëxtraheerd met ether. Na drogen (MgSO₄) werd het oplosmiddel afgedampt, waarbij opnieuw 0.2 gram (9%) van het carbonzuur 111 werd geïsoleerd. Kristallisatie uit aceton gaf een analytisch zuiver produkt 111, smpt. (geslo-

ten capillair) $>210^{\circ}$, ontleding. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1670 (C=O) cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) δ 10.71 (breed s, 1H, OH), 3.93 (s, 4H, ethyleen-ketaalprotonen), 2.76 (m, 2H), 2.40-2.62 (m, 3H), 1.98-2.18 (m, 2H); m/e 220 (M^+). Analyse, gevonden: C, 65.01; H, 6.19; berekend voor $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4$: C, 65.45; H, 5.49%. Aanzienlijke deketalisering van het carbonzuur 111 tot *pentacyclo* [4.3.0.0²,4.0³,8.0⁵,7] *nonaan-9-on 4-carbonzuur* 115 vond plaats, wanneer de waterlaag werd aangezuurd met HCl aq. (6%), smpt. $>215^{\circ}$, ontleding. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1760, 1670 (C=O) cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) δ 11.0 (breed s, 1H, OH), 2.60-2.93 (m, 5H), 2.04-2.24 (m, 2H); m/e 176 (M^+). Analyse gevonden: C, 67.61; H, 4.82; berekend voor $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_3$: C, 68.18; H, 4.58%.

4-Aminepentacyclo [4.3.0.0²,4.0³,8.0⁵,7] *nonaan-9-on-ethyleen-ketaal* 113. Dezelfde werkwijze als voor de bereiding van het amine 99 uit het carbonzuur 85 werd gebruikt. Het ruwe aminehydrochloride 112 werd in 79% opbrengst verkregen uit het carbonzuur 111, smpt. $144-154^{\circ}$. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3420, 3200-2400 cm^{-1} . Het ruwe aminehydrochloride 112 werd met NaHCO_3 aq. (5%) omgezet in het amine 113 (opbrengst 83%). Dit amine, dat als een heldere olie werd verkregen, ontleedde langzaam bij kamertemperatuur. IR ν 3350 (NH_2), 3030 (cyclopropyl C-H) cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) δ 3.83 (s, 4H, ethyleenketaalprotonen), 1.87-2.53 (m, 9H). Dit vrije amine 113 werd gebruikt voor de bereiding van het acetaat 114.

4-Acetoxyypentacyclo [4.3.0.0²,4.0³,8.0⁵,7] *nonaan-9-on ethyleenketaal* 114. NaNO_2 (3.0 g, 43.5 mmol) werd in kleine porties gedurende 1 uur toegevoegd aan een oplossing van het amine 113 (0.5 g, 2.6 mmol) in AcOH (20 ml). Na 24 uur roeren bij kamertemperatuur werd de oplossing geneutraliseerd met NaHCO_3 aq. (5%). Het mengsel werd geëxtraheerd met ether en de gekombineerde etherlagen werden gewassen met NaHCO_3 aq. (5%) en water, en vervolgens gedroogd (MgSO_4). Na behandeling met norit werd het oplosmiddel verwijderd, waarbij het acetaat 114 als een heldere olie werd

geïsoleerd, die langzaam uitkristalliseerde (0.2 g, 32%). Een analytisch zuiver produkt 114 werd verkregen door kristallisatie uit *n*-hexaan, smpt. 72.5-73°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3060 (cyclopropyl C-H), 1745 (C=O) cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) δ 3.80 (s, 4H, ethyleenketaalprotonen), 2.16-2.46 (m, 5H), 1.90-2.16 (m, 2H), 1.98 (s, 3H, $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{CH}_3$); m/e 234 (M^+).

1-Broompentacyclo[4.3.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]*nonaan 4-carbonzuur* 116. Hydrolyse van het carbonzuur 67 met 75% H_2SO_4 , zoals is beschreven door Chapman, Key en Toyne³⁶, gaf het *1-broompentacyclo*[4.3.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]*nonaan-9-on hydraat 4-carbonzuur*. Opbrengst 78% (lit.³⁶ 90%). Dit hydraat werd omgezet in het carbonzuur 116 door middel van de Huang-Minlon modifikatie van de Wolff-Kishner reductie. Opbrengst 45% (lit.³⁵ 79%). Het enige verschil in de gevolgde procedure (hydraat \rightarrow 116), was de schaalvergroting met een faktor 8.

1-Broom-4-(hydroxymethyl)pentacyclo[4.3.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]*nonaan* 117 werd bereid uit het carbonzuur 116, zoals is beschreven door Klunder³⁵. Opbrengst 80% (lit.³⁵ 95%).

1-Broom-4-(hydroxymethyl)pentacyclo[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}.0^{5,7}]*nonaan* 118. Dezelfde werkwijze als voor de bereiding van de methylalcohol 92 werd gebruikt. Na 10 uur koken was de methylalcohol 117 volledig omgezet in de methylalcohol 118, die als een gele olie werd geïsoleerd. Kolomchromatografie over silicagel (CHCl_3 -ether 1:1) gaf een vaste witte stof (93%). Een analytisch zuiver produkt 118 werd verkregen door kristallisatie uit pentaan, smpt. 71-72°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3230, 3140, 3050 en 3020 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) δ 3.80 (AB-kwartet, $J_{\text{H}} 12$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}-$), 2.10-2.80 (m, 9H); m/e 226, 228 (M^+ , 1Br). Analyse, gevonden: C, 53.09; H, 4.86; Br, 35.01; berekend voor $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrO}$: C, 52.89; H, 4.88; Br, 35.19%.

1-Broompentacyclo[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}.0^{5,7}]*nonaan 4-carbonzuur* 119. Dezelfde werkwijze als voor de oxidatie van de methyl-

alcohol 92 tot carbonzuur 85 werd gebruikt. Na 20 uur roeren bij kamertemperatuur werd opgewerkt, waarbij het carbonzuur 119 in 74% opbrengst werd geïsoleerd, smpt. 174-177° (aceton). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1680 (C=O) cm^{-1} ; NMR (CD_3OD) δ 2.20-3.10 (m, 8H); m/e 240, 242 (M^+ , 1Br). Analyse, gevonden: C, 49.90; H, 3.68; Br, 33.02; berekend voor $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrO}_2$: C, 49.82; H, 3.76; Br, 33.15%.

1-Broompentacyclo[4.3.0. $0^{2,4}$. $0^{3,8}$. $0^{5,7}$]*nonaan 4-aminehydrochloride* 120. Dezelfde werkwijze als voor de bereiding van het aminehydrochloride 97 werd gebruikt. Het ruwe aminehydrochloride 120 werd in 91% opbrengst verkregen uit het carbonzuur 119. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3380, 3200-2300, 1550 en 1500 cm^{-1} ; NMR (CD_3OD) δ 2.30-2.90 (m, 8H); m/e 211, 213 ($\text{M}^+ - \text{HCl}$, 1Br). Dit ruwe aminehydrochloride 120 werd gebruikt voor de bereiding van het acetaat 121.

1-Broom-4-acetoxypentacyclo[4.3.0. $0^{2,4}$. $0^{3,8}$. $0^{5,7}$]*nonaan* 121. Dezelfde werkwijze als voor de bereiding van het acetaat 37 werd gebruikt. Uitgaande van het aminehydrochloride 120 werd een mengsel van het chloride 122 en het acetaat 121 verkregen, dat gescheiden werd m.b.v. kolomchromatografie over silicagel. Elutie met pentaan gaf het *1-broom-4-chloorpentacyclo*[4.3.0. $0^{2,4}$. $0^{3,8}$. $0^{5,7}$]*nonaan* 122 als een heldere olie (11%). IR ν 3050 (cyclopropyl C-H) cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) δ 2.10-2.84 (m, 8H); m/e 232 (M^+ , 1Br, 1Cl). Verdere elutie met tolueen gaf het acetaat 121 als een heldere olie (44%). IR ν 3050 (cyclopropyl C-H), 1750, schouder bij 1765 (C=O) cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) δ 2.18-2.84 (m, 8H), 2.06 (s, 3H, $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$); m/e 254, 256 (M^+ , 1Br).

1-Broom-4-aminepentacyclo[4.3.0. $0^{2,4}$. $0^{3,8}$. $0^{5,7}$]*nonaan* 123. Dezelfde werkwijze als voor de bereiding van het amine 99 werd gebruikt. Op deze wijze werd het amine 123 in 73% opbrengst verkregen uit het aminehydrochloride 120. IR ν 3370 (NH_2), 3040 (cyclopropyl C-H). Deaminering van dit

amine, op dezelfde wijze zoals is beschreven voor de deaminering van het aminehydrochloride 97, gaf in nagenoeg kwantitatieve opbrengst het acetaat 121 als een lichtgele olie.

Kooiopening van het homokubylacetaat 88 met zilvernitraat.
Aan een oplossing van het acetaat 88 (2.5 g, 8.0 mmol) in methanol (40 ml) en water (30 ml) werd zilvernitraat (2.0 g, 11.7 mmol) toegevoegd. Na 23 uur koken werd de methanol afgedampt, het residu verdund met water en geëxtraheerd met chloroform. De chloroformextracten werden gewassen met een verzadigde natriumchloride oplossing en water, en gedroogd (MgSO_4). Na behandeling met norit werd de chloroform afgedampt, waarbij een vaste gele stof werd geïsoleerd (2.0 g). Een gaschromatogram toonde de aanwezigheid aan van 2 pieken in een verhouding van 5:1. De vaste stof werd opgelost in chloroform en gechromatografeerd op een preparatieve silica-gelplaat (60 F₂₅₄, 2 mm) met chloroform als ontwikkelaar. De bovenste band die zichtbaar was bij 254 nm en overeenkwam met de grootste piek in het gaschromatogram, werd geëxtraheerd met chloroform. Na afdampen van de chloroform werd een kristallijne verbinding geïsoleerd, waarvan de spectrale gegevens identiek waren aan die van het 1-broomtricyclo[4.2.1.0^{2,5}]non-7-een-4,9-dion 9-ethyleenketaal (tricyclononenon) 124. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3060, 3065 (C=CH), 1780 (C=O) cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) δ 6.24 (d, 2H, H₇ en H₈), 3.82-4.36 (m, 5H, ethyleenketaalprotonen en H₅), 3.09-3.33 (m, 1½H, H₂ en H₃), 2.78-3.00 (m, 1½H, H₆ en H₃), 2.29-2.60 (doublet van tripletten, 1H, H₃); m/e 270, 272 (M^+ , 1Br), 269, 271 ($\text{M}^+ - \text{H}$, 1Br), 228, 230 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_2\text{O}$, 1Br), 227, 229 ($\text{M}^+ - \text{H} - \text{C}_2\text{H}_2\text{O}$, 1Br), 149 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_2\text{O} - \text{Br}$); smpt. 102-105° (lit.³⁵ 98-102°). Analyse, gevonden: C, 49.25; H, 4.29; Br, 29.34; berekend voor C₁₁H₁₁BrO₃: C, 48.73; H, 4.09; Br, 29.48%. Extraktie van een tweede band (zichtbaar met I₂, de kleinste piek in het gaschromatogram) met chloroform, gaf na afdampen van het oplosmiddel een kristallijne verbinding.

De spektrale gegevens van deze verbinding waren identiek aan een 1:1 mengsel van de halfkooiketonen 125 en 126 (zie experimenteel gedeelte hoofdstuk 3).

Bereiding van het homokuneylacetaat 87 uit het homokubylacetaat 88. Aan een oplossing van het acetaat 88 (650 mg, 2.1 mmol) in droge toluene (25 ml) werd zilverperchloraat (150 mg, 0.7 mmol) toegevoegd (N_2 atmosfeer). Na 22 uur koken werd water toegevoegd en geëxtraheerd met ether. De gekombineerde organische lagen werden gewassen met een verzadigde natriumchloride oplossing en water, en vervolgens gedroogd ($MgSO_4$). Na behandeling met norit werd de ether afgedampt, waarbij het homokuneylacetaat 87 als een lichtgele olie werd verkregen. Kolomchromatografie over silica-gel/ $CHCl_3$ gevolgd door kristallisatie uit $CHCl_3$ /pet.ether 60-80° gaf het zuivere homokuneylacetaat 87. Opbrengst 520 mg (80%). De fysische- en spektrale gegevens zijn reeds vermeld bij de bereiding van het acetaat 87 uit het aminehydrochloride 97.

1-Broompentacyclo[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}.0^{5,7}]nonaan-9-on-ethyleenketaal 127. Aan een oplossing van de homokubaanverbinding 109^{2,37,49} (3.85 g, 15.1 mmol) in methanol (120 ml) en water (90 ml) werd zilvernitraat (3.5 g, 20.6 mmol) toegevoegd. Na 24 uur koken werd opgewerkt zoals beschreven voor de bereiding van de alcohol 92. Verwijdering van de chloroform gaf een gele olie (3.8 g, 98%). Een analytisch zuiver produkt 127 werd verkregen door kristallisatie uit *n*-hexaan (2x), smpt. 108-109° (lit.³⁰ 108-109°). IR ν_{max}^{KBr} 3060 (cyclopropyl C-H) cm^{-1} ; NMR ($CDCl_3$) δ 3.87-4.42 (sym. m, 4H, ethyleenketaalprotonen), 1.82-2.46 (m, 7H); m/e 254, 256 (M^+ , 1Br), 253, 255 ($M^+ - 1H$, 1Br), 175 ($M^+ - Br$). Analyse, gevonden: C, 51.79; H, 4.35; Br, 31.42; berekend voor $C_{11}H_{11}BrO_2$: C, 51.50; H, 4.42; Br, 31.32%.

1-Broom-4-methylpentacyclo[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}.0^{5,7}]nonaan-9-on ethyleenketaal 129. Aan een oplossing van het 4-methylhomokubaan 128^{35,37} (1.0 g, 3.7 mmol) in methanol (20 ml) en water (15 ml) werd zilvernitraat (1.0 g, 5.9 mmol) toegevoegd. Na 24 uur koken werd opgewerkt als beschreven voor de bereiding van de alcohol 92. Verwijdering van de chloroform gaf een lichtgele vaste stof (0.88 g, 88%). Een analytisch zuiver produkt 129 werd verkregen door kristallisatie uit *n*-hexaan, smpt. 72-73^o. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3040 (cyclopropyl C-H) cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 3.82-4.30 (sym. m, 4H, ethyleenketaalprotonen), 1.64-2.40 (m, 6H), 1.28 (s, 3H, CH₃); m/e 268-270 (M⁺, 1Br), 267-269 (M⁺-1H, 1Br), 253-255 (M⁺-CH₃, 1Br), 189 (M⁺-Br). Analyse, gevonden: C, 53.29; H, 4.80; Br, 29.38; berekend voor C₁₂H₁₃BrO₂: C, 53.53; H, 4.83; Br, 29.74%.

1-Broompentacyclo[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}.0^{5,7}]nonaan-9-on ethyleenketaal 4-methylcyanide 131. Aan een oplossing van het methylcyanide 130³⁵ (556 mg, 1.9 mmol) in droge toluen (10 ml) werd zilvertetrafluoroboraat (235 mg, 1.2 mmol) toegevoegd. Na 22 uur koken werd water toegevoegd en geëxtraheerd met chloroform. De gekombineerde chloroformextracten werden gewassen met een verzadigde natriumchloride oplossing en water, en vervolgens gedroogd (MgSO₄). Na behandeling met norit werd de chloroform afgedampt, waarbij het methylcyanide 131 als een lichtgele olie (363 mg, 65%) werd verkregen. Kolomchromatografie over aluminiumoxide/CHCl₃ gevolgd door kristallisatie uit CH₂Cl₂/pentaan gaf het zuivere methylcyanide 131, smpt. 93.5-95^o. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3090, 3070, 3060 (cyclopropyl C-H), 2260, 2240 (C≡N) cm⁻¹. NMR (CDCl₃) δ 3.80-4.24 (sym. m, 4H, ethyleenketaalprotonen), 2.68 (AB-kwartet, *J* 17.5 Hz, 2H, -CH₂-CN), 1.94-2.46 (m, 6H); m/e 293, 295 (M⁺, 1Br), 292, 294 (M⁺-1H, 1Br), 253, 255 (M⁺-CH₂CN, 1Br), 214 (M⁺-Br). Analyse, gevonden: C, 53.04; H, 4.13; N, 4.59; Br, 27.19; berekend voor C₁₃H₁₂BrO₂N: C, 53.09; H, 4.11; N, 4.76; Br, 27.16%. Het methylcyanide

131 kon eveneens worden bereid uitgaande van de methylalcohol 92. De alcohol 92 werd omgezet in het overeenkomstige tosylaat zoals is beschreven door Key³⁷ voor de bereiding van het homokubyltosylaat. Het 1-broom-4-(tosyloxy-methyl)pentacyclo[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}.0^{5,7}]nonaan-9-on ethyleenketaal vertoonde karakteristieke IR absorpties bij 3070 (cyclopropyl C-H), 1600 (C=C), en 1355 (-O-SO₂-) cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 7.84 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 3.84-4.42 (m, 6H, waaronder AB-kwartet bij δ 4.20, J_{AB} 11.0 Hz, -CH₂-OSO₂-), 1.92-2.50 (m, 9H, waaronder singulet bij δ 2.42 voor de CH₃ protonen); smpt. 102-103^o (CHCl₃/pet.ether 60-80^o). Opbrengst 90%. Behandeling van dit tosylaat met natriumcyanide in dimethylsulfoxide, zoals is beschreven door Klunder³⁵ voor de bereiding van het homokubylmethylcyanide 130, gaf in 90% opbrengst het homokuneylmethylcyanide 131.

Kooiopening van het homokubylamine 132 met zilvernitraat. Aan een oplossing van het amine 132³⁵ (1.9 g, 7.0 mmol) in methanol (40 ml) en water (30 ml) werd zilvernitraat (2.0 g, 11.7 mmol) toegevoegd. Na 1 uur roeren bij kamertemperatuur werd opgewerkt, zoals beschreven voor de bereiding van de alcohol 92. Een lichtgele olie (1.4 g, 73%) werd geïsoleerd die langzaam uitkristalliseerde. Kristallisatie uit n-hexaan en sublimatie (100^o/12 mm) gaf het analytisch zuivere tricyclononenon 124. De spektrale gegevens van dit keton zijn reeds vermeld bij de kooiopening van het acetaat 88 met zilvernitraat.

Kooiopening van de homokubylalcohol 22 met zilvernitraat. Op analoge wijze als hierboven beschreven voor het homokubylamine 132 werd uit de alcohol 22 uitsluitend het tricyclononenon 124 verkregen (opbrengst 80%).

1-Broom-4,4-diethoxytricyclo[4.2.1.0^{2,5}]non-7-een-9-on ethyleenketaal 137. Aan een mengsel van keton 124 (2.0 g, 7.4 mmol), triethyl orthoformiaat (1.48 g, 10.0 mmol) en

ethanol (25 ml) werd 2 ml ethanol toegevoegd waarin 54 mgm HCl gas was opgelost¹³. Het mengsel werd 1 uur verwarmd op 50°, waarna water werd toegevoegd en geëxtraheerd met ether. Na drogen (MgSO₄) en behandeling met norit werd de ether afgedampt, waarbij het ketaal 137 als een lichtgele olie werd verkregen, die langzaam uitkristalliseerde (2.1 g, 82%). Kristallisatie uit pentaan gaf een analytisch zuiver produkt 137, smot. 91-92°. IR ν 3070 (C=CH) cm⁻¹ (geen absorpties tussen 2800-1500 cm⁻¹); NMR (CDCl₃) δ 6.00-6.37 (m, 2H, H₇ en H₈), 3.77-4.30 (m, 4H, ethyleen-ketaalprotonen), 2.57-3.77 (kompleks patroon, 7H, waaronder een kwartet van 4 protonen voor de -O-CH₂-CH₃ protonen), 1.57-2.30 (komplex AB patroon voor de protonen H₃ en H₃'), 1.13 (twee tripletten, 6H, -O-CH₂-CH₃); m/e 344, 346 (M⁺, 1Br). Analyse, gevonden: C, 52.33; H, 5.98; berekend voor C₁₅H₂₁BrO₄: C, 52.19; H, 6.13%.

1-Broom-4-ethoxytricyclo[4.2.1.0^{2,5}]nona-3,7-dien-9-on ethyleenketaal 138. Het diethylketaal 137 (2.1 g, 6.1 mmol) werd opgelost in droge toluen (50 ml) en na toevoegen van watervrij p-tolueensulfonzuur (0.02 mmol), werd 19 uur gekookt onder een N₂ atmosfeer. Na afkoelen werd het reactiemengsel verdund met water en geëxtraheerd met toluen. De gekombineerde toluenextracten werden gewassen met water en gedroogd (MgSO₄). Na behandeling met norit werd het oplosmiddel verwijderd, waarbij de ethylether 138 als een lichtgele olie in kwantitatieve oobbrengst werd verkregen. Het NMR spektrum (CDCl₃) van de ruwe ethylether 138 vertoonde absorpties bij δ 5.80-6.10 (m, 2H, H₇ en H₈), 4.47 (s, 1H, H₃), 3.83-4.30 (m, 4H, ethyleenketaalprotonen), 3.53-3.83 (k, 2H, -O-CH₂-CH₃), 3.23-3.53 (t, 1H, H₅), 2.90 (d, J_{H₂H₅} \sim 4 Hz, H₂), 2.50-2.67 (m, 1H, H₆), 1.20 (t, 3H, -O-CH₂-CH₃); IR ν 3070 (C=C-H), 1615 (C=C) cm⁻¹. Het ruwe produkt 138 werd gebruikt voor de bereiding van de homokubylether 139.

1-Broom-4-ethoxypentacyclo[4.3.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]nonaan-9-on ethyleenketaal 139. De ethylether 138 (1.8 g) werd opgelost in 500 ml cyclohexaan (gedest. vanaf LAH). N₂ werd 10 min. doorgeleid en de oplossing werd in een kwartsbuis gedurende 17 uur bestraald in een Rayonet RPR-100, uitgerust met 254 nm lampen. Het polymeer werd afgefiltreerd, de oplossing behandeld met norit en afgedampt, waarbij een gele olie werd verkregen (1.34 g). Een gaschromatogram toonde de aanwezigheid van 3 componenten aan in een verhouding van 1:1.2:1. Met behulp van kolomchromatografie over silicagel/tolueen-CH₂Cl₂ (1:1), konden 2 produkten nagenoeg zuiver worden verkregen. Het produkt met de kortste retentietijd in het gaschromatogram bleek afkomstig te zijn van het tricyclononenon 124, terwijl het produkt met de langste retentietijd, dat echter niet geheel zuiver na kolomchromatografie kon worden verkregen, afkomstig bleek te zijn van de diethylketaal 137. Het derde produkt (28%, berekend uit de verhouding van de pieken in het gaschromatogram) kon op grond van NMR en massa worden toegekend aan de homokubylethylether 139. NMR (CDCl₃) δ 3.84-4.36 (sym. m, 4H, ethyleenketaalprotonen), 3.51-4.00 (m, 5H), 3.47 (k, 2H, -O-CH₂-CH₃), 2.76-2.98 (m, 1H, H₈), 1.22 (t, 3H, -O-CH₂-CH₃); m/e 298, 300 (M⁺, 1Br), 253, 255 (M⁺-OC₂H₅, 1Br), 219 (M⁺-Br); de brutoformule van de homokubylethylether zonder broom (de 100% piek in het massaspektrum), werd vastgesteld door middel van piek vergelijking (peak matching): gevonden: 219.1017; berekend voor C₁₃H₁₅O₃: 219.1021.

1-Broom-4-ethoxypentacyclo[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,6}.0^{5,7}]nonaan-9-on ethyleenketaal 140. Aan een oplossing van de ethylether 139 (15 mg, 0.05 mmol) in methanol (4 ml) en water (3 ml) werd zilvernitraat (15 mg, 0.09 mmol) toegevoegd. Na 1 uur koken werd de methanol afgedampt, het residu verdund met water en geëxtraheerd met chloroform. De chloroformextracten werden gewassen met een verzadigde natriumchloride oplossing en water, en gedroogd (MgSO₄). Na behandeling met

norit werd de chloroform afgedampt, waarbij de homokuneyl-ethylether 140 als een heldere olie werd verkregen. Opbrengst 12 mg (80%). Een analytisch zuiver produkt werd verkregen na preparatieve gaschromatografie (kolom: 10% Carbowax 20 M, 6 x $\frac{1}{4}$ ", temp. 220⁰). IR v (tetra) 3050 (cyclopropylC-H); NMR (CDCl₃) δ 3.89-4.36 (sym. m, 4H, ethyleenketaalprotonen), 3.71 (k, 2H, -O-CH₂-CH₃), 1.96-2.60 (m, 6H), 1.24 (t, 3H, -O-CH₂-CH₃); m/e 298, 300 (M⁺, 1Br), 297, 299 (M⁺-1H, 1Br), 283, 285 (M⁺-CH₃, 1Br), 269, 271 (M⁺-C₂H₅, 1Br), 253, 255 (M⁺-OC₂H₅, 1Br), 219 (M⁺-Br); de brutoformule van de 100% piek (M⁺-Br) werd vastgesteld door piek vergelijking: gevonden: 219.1017; berekend voor C₁₃H₁₅O₃: 219.1021.

Kooiopening van het homokuneylacetaat 87 met zilvernitraat. Dezelfde werkwijze als voor de kooiopening van het homokubylacetaat 88 werd gebruikt. Na 24 uur koken werd na opwerken een lichtgele olie geïsoleerd. Aan de hand van IR- en NMR gegevens kon worden vastgesteld, dat een 1:1 mengsel van de halfkooiketonen 125 en 126 was ontstaan. Opbrengst 85%. Voor de fysische- en spektrale gegevens van deze ketonen na scheiding, zie experimenteel gedeelte van hoofdstuk 3.

2.4. REFERENTIES

1. P.E. Eaton en T.W. Cole, Jr., J. Amer. Chem. Soc. 86, 962 (1964).
2. P.E. Eaton en T.W. Cole, Jr., ibid. 86, 3157 (1964).
3. W. Weltner, Jr., ibid. 75, 4224 (1953).
4. B.D. Kybett, S. Carroll, P. Natalis, D.W. Bonell, J.L. Margrave en J.L. Franklin, ibid. 88, 626 (1966).
5. W.G. Dauben en D.L. Whalen, ibid. 88, 4739 (1966).
6. S. Masamune, H. Guts en M.G. Hogben, Tetrahedron Lett. 1017 (1966).

7. U. Biethan, U.V. Gizycki en H. Musso, *Tetrahedron Lett.* 1477 (1965).
8. C.F. Huebner, E. Donoghue, L. Dorfman, E. Wenkert, W.E. Streth en S.W. Donely, *Chem. Commun.* 13, 419 (1966).
9. L. Cassar, P.E. Eaton en J. Halpern, *J. Amer. Chem. Soc.* 92, 6366 (1970).
10. G.N. Schrauzer en P. Glockner, *Ber.* 97, 2451 (1964).
11. W.G. Dauben, M.G. Buzzolini, C.H. Schallhorn en D.L. Whalen, *Tetrahedron Lett.* 787 (1970).
12. L.A. Paquette en J.S. Ward, *ibid.* 4909 (1972).
13. L.A. Paquette, J.S. Ward, R.A. Boggs en W.B. Farnham, *J. Amer. Chem. Soc.* 97, 1101 (1975).
14. R. Furstoss en J.M. Lehn, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2497 (1966).
15. W.G. Dauben en D.L. Whalen, *Tetrahedron Lett.* 3743 (1966).
16. R.B. Woodward en R. Hoffmann, "The Conservation of Orbital Symmetry", Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., Germany (1970).
17. K.C. Bishop, *Chemical Reviews* 76, 461 (1976).
18. L.A. Paquette, R.A. Boggs en J.S. Ward, *J. Amer. Chem. Soc.* 97, 1118 (1975).
19. H.H. Westberg en H. Ona, *Chem. Commun.* 248 (1971).
20. L.A. Paquette, R.S. Beckley en T. McCreadie, *Tetrahedron Lett.* 775 (1971).
21. J. Wristers, L. Brener en R. Pettit, *J. Amer. Chem. Soc.* 92, 7499 (1970).
22. L.A. Paquette, *Accounts Chem. Res.* 4, 280 (1971).
23. J.E. Byrd, L. Cassar, P.E. Eaton en J. Halpern, *Chem. Commun.* 40 (1971).
24. L. Cassar, P.E. Eaton en J. Halpern, *J. Amer. Chem. Soc.* 92, 3515 (1970).
25. L.A. Paquette, R.S. Beckley en W.B. Farnham, *ibid.* 97, 1089 (1975).
26. R.S. Nyholm, *Proc. Chem. Soc. London* 273 (1961).
27. F.A. Cotton en G. Wilkinson, "Advanced Inorganic Chemistry", interscience, New York, N.Y., 3 ed., 26-G

- en 26-I (1972).
28. L.A. Paquette en J.C. Stowell, J. Amer. Chem. Soc. 92, 2584 (1970).
29. a. P.K. Freeman en D.M. Balls, J. Org. Chem. 32, 2354 (1967).
b. H. Prinzbach en D. Hunkler, Angew. Chem. Intern. Ed. Engl. 6, 247 (1967).
c. E. Wiskott en P.v.R. Schleyer, ibid. 6, 694 (1967).
d. R.M. Coates en J.L. Kirkpatrick, J. Amer. Chem. Soc. 90, 4162 (1968).
30. N.B. Chapman, J.M. Key en K.J. Toyne, Tetrahedron Lett. 5211 (1970).
31. G.L. Dunn, V.J. DiPasquo en J.R.E. Hoover, ibid. 3737 (1966).
32. G.L. Dunn, V.J. DiPasquo en J.R.E. Hoover, J. Org. Chem. 33, 1454 (1968).
33. W.G. Dauben, C.H. Schallhorn en D.L. Whalen, J. Amer. Chem. Soc. 93, 1446 (1971).
34. L. Watts, J.D. Fitzpatrick en R. Pettit, ibid. 88, 623 (1966).
35. A.J.H. Klunder, Proefschrift 1973, Universiteit Nijmegen.
36. N.B. Chapman, J.M. Key en K.J. Toyne, J. Org. Chem. 35, 3860 (1970).
37. J.M. Key, Ph.D. Thesis 1968, Universiteit Hull, Engeland.
38. L.A. Paquette en J.S. Ward, J. Org. Chem. 37, 3569 (1972).
39. H.L. van Dorp, doktoraalverslag 1974, Universiteit Nijmegen.
40. N.B.M. Arts, A.J.H. Klunder en B. Zwanenburg, Tetrahedron Lett. 2359 (1976).
41. N.B.M. Arts, A.J.H. Klunder en B. Zwanenburg, Tetrahedron 34, 1271 (1978).
42. A.W. Herriott en D. Picker, Tetrahedron Lett. 1511 (1974).
43. A. Nickon, J.H. Hammons, J.L. Lambert en R.O. Williams, J. Amer. Chem. Soc. 85, 3713 (1963) en A. Nickon, J.L. Lambert, R.O. Williams en N.H. Werkstiuk, ibid. 88, 3354 (1966).

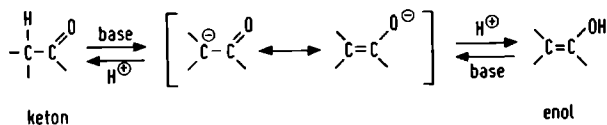
44. R.R. Sauers en R.W. Ubersax, J. Org. Chem. 30, 3939 (1965).
45. W.D. Emmons en G.B. Lucas, J. Amer. Chem. Soc. 77, 2287 (1955).
46. A. Nickon, D.F. Covey, G.D. Pandit en J.J. Frank, Tetrahedron Lett. 3681 (1975).
47. H.O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2 ed., pg. 359-387, W.A. Benjamin Inc. (1972).
48. W.J. Kissel, Ph.D. Thesis 1968, State University of New York te Buffalo.
49. P.J.D. Sakkers, doktoraalverslag 1977, Universiteit Nijmegen.
50. J.K. Kochi, Tetrahedron 18, 483 (1962).
51. T. Shono, I. Nishiguchi en R. Oda, Tetrahedron Lett. 373 (1970).
T. Shono, I. Nishiguchi, S. Yamane en R. Oda, ibid. 1965 (1969).
J. Meinwald, J.W. Wheeler, A.A. Nimetz en J.S. Lin, J. Org. Chem. 30, 1038 (1965).
52. J. Lhomme en G. Ourisson, Tetrahedron 24, 3177 (1968).
53. L.A. Paquette, S.E. Wilson, G. Zon en J.A. Schwartz, J. Amer. Chem. Soc. 94, 9222 (1972).
54. A. Padwa en E. Alexander, J. Amer. Chem. Soc. 90, 6871 (1968).
55. E.D. Feit, Tetrahedron Lett. 1475 (1970).
56. T. Fukunaga en R.A. Clement, J. Org. Chem. 42, 270 (1977).
57. K.W. Egger en A.T. Cocks, Helv. Chim. Acta 56, 1516, 1537 (1973).
58. H.M. Hilliard en J.T. Yoke, Inorg. Chem. 5, 57 (1966).
59. J.F. Weiss, G. Tollin en J.T. Yoke, ibid. 3, 1344 (1964).
60. C.H. DePuy, B.W. Ponder en J.D. Fitzpatrick, J. Org. Chem. 29, 3508 (1964).

Homoketonisatie van homokuneyl-4-acetaten

3.1. INLEIDING

Bruggehoofdalcoholen in gespannen polycyclische verbindingen kunnen onder invloed van base een kooiopeningsreactie geven (zie Hoofdstuk 1). Deze kooiopeningsreactie wordt ook wel homoketonisatie genoemd. Deze term, die voor het eerst werd gebruikt door Nickon en medewerkers¹, hangt ten nauwste samen met het begrip homo-enolisatie. Het principe van de homo-enolisatie/homoketonisatie is hetzelfde als dat van de keto-enol tautomerie van carbonylverbindingen die α -H atomen bezitten^{2,3} (Schema 3.1).

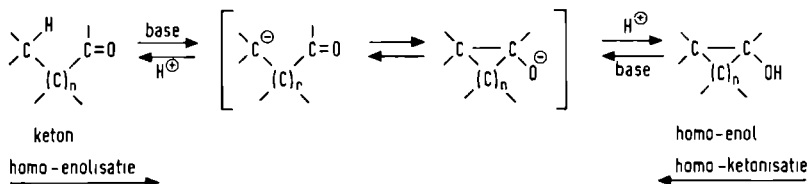
SCHEMA 31



Bij abstractie van een proton in de α -positie ten opzichte van de carbonylgroep, kan de negatieve lading gestabiliseerd worden door conjugatie met het π -elektronensysteem van de carbonylfunctie. Reversibele protonopname resulteert dan in keto-enol tautomerie. Vindt protonabstractie niet plaats van de α -positie doch van bijvoorbeeld de β - of γ -positie, dan kan het gevormde carbanion op analoge wijze worden gestabiliseerd door interactie (homokonjugatie) met het π -elektronensysteem van de carbonylfunctie (Schema 3.2). Men spreekt in dit geval van homo-enolisatie. Het aldus gevormde homo-enolaation geeft in principe na protonering een alicyclische alcohol, het homo-enol. Cyclopropanolen kunnen op grond van het bovenstaande worden beschouwd als het eenvoudigste type homo-enol ($n = 1$). Het omgekeerde proces, nl. de ringopening van de cyclische

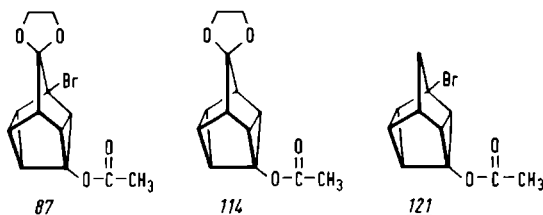
alcohol wordt homoketonisatie genoemd.

SCHEMA 3 2



In Hoofdstuk 1 is de homoketonisatie van een aantal alicyclische alcoholen en acetaten uitgebreid beschreven. In dit hoofdstuk worden de resultaten beschreven van de homoketonisatie van een drietal homokuneylalcoholen die in situ worden gegenereerd uit de overeenkomstige homokuneylacetaten 87, 114 en 121 (Fig. 3.1).

FIG 3 1



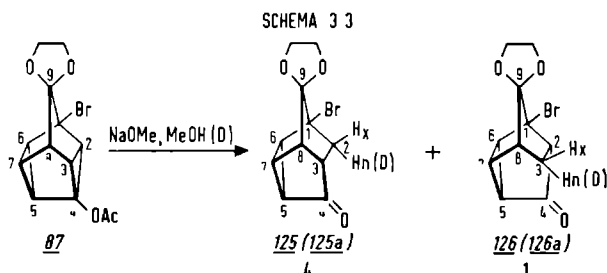
3.2 RESULTATEN

3.2.1. De door base geïnduceerde homoketonisatie van 1-broom-4-acetoxymokuneeaan-9-on ethyleenketaal 87^{4,9}.

Het homokuneylacetaat 87 bleek buitengewoon base labiel te zijn. Behandeling van 87 met natriummethoxide in methanol gaf bij kamertemperatuur nagenoeg momentaan een reactie, waarbij na opwerken een kristallijn produkt in 86% opbrengst werd geïsoleerd. Hoewel GLC en TLC wezen op de aanwezigheid van slechts één enkele verbinding, was het

lange smelttraject (105-130°) hiermee in tegenspraak. Bij nauwkeuriger analyse bleek dat een mengsel van twee verbindingen was gevormd. Deze verbindingen konden van elkaar worden gescheiden door middel van gefractioneerde kristallisatie uit tetra, gevolgd door sublimatie (100°/0.1 mm). Later bleek dat een gedeeltelijke scheiding ook mogelijk was met behulp van kolomchromatografie over silicagel "H nach Stahl". De aldus geïsoleerde zuivere verbindingen smolten scherp bij 129-131° respectievelijk 155-156°. De verhouding van de beide producten in het oorspronkelijke reaktiemengsel kon rechtstreeks worden bepaald met behulp van NMR-spektroskopie en bleek in het algemeen circa 4 (smpt. 129-131°):1 (smpt. 155-156°) te zijn.

Op grond van de elementanalyses en spektrale gegevens werden aan deze twee verbindingen de structuren 125 en 126 toegekend* (Schema 3.3).



die karakteristiek is voor een vijftringketon. Halfkooiketon 126 (smpt. 155-156^o) vertoonde soortgelijke absorpties bij 3080, 3070 en 1720 cm⁻¹. De NMR-spektra van de halfkooi-ketonen 125 en 126 zijn weergegeven in Fig. 3.2 respektie-velijk Fig. 3.3.

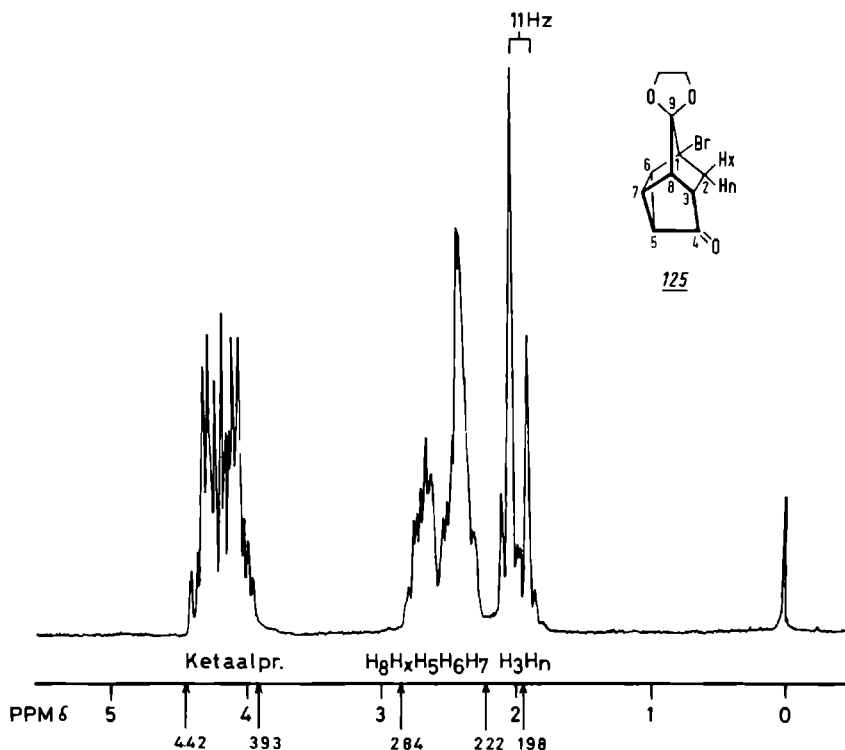


Fig. 3.2 Het NMR-spektrum van het halfkooiketon 125 in CDCl₃.

Het bleek niet mogelijk de signalen zonder meer toe te ken-nen. Echter door gebruik te maken van NMR-schuifreagentia konden de spektra van beide verbindingen nagenoeg volledig worden opgelost.

Het NMR-spektrum van 125 (CDCl₃) (Fig. 3.2) vertoont een ingewikkeld absorptiepatroon voor de bruggehoofdproto-nen H₅, H₆, H₇ en H₈, en het *exo*-proton H_x tussen δ 2.22-2.84 ppm. De ethyleenketaalprotonen absorberen als een asymme-trisch multiplet tussen δ 3.93-4.42 ppm, hetgeen in over-

eenstemming is met de dissymmetrie van structuur 125. In de uitgangsstof, het acetaat 87, absorberen de ethyleen-ketaalprotonen als een symmetrisch AA'BB' patroon, hoewel het molecuul ook nu geen vlak van symmetrie heeft (verge- lijk alcohol 92 pag. 36). Het NMR-spektrum van 125 vertoont verder een dublet ($J \sim 11$ Hz, de helft van een AB patroon, geminale koppeling met H_x) bij δ 1.98 ppm, dat werd toege- kend aan het *endo*-proton H_n . Deze absorptie valt samen met de absorptie van het proton H_3 .

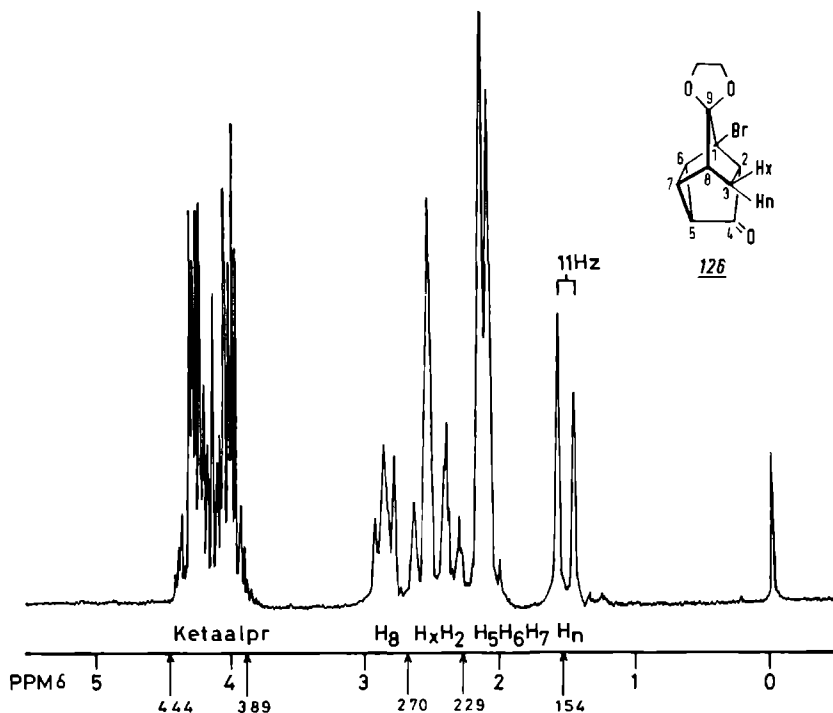


Fig. 3.3 Het NMR-spektrum van het halfkooiketon 126 in $CDCl_3$.

De toekenning van het dublet bij δ 1.98 ppm en een absorptie in het multiplet tussen δ 2.22-2.84 ppm aan het *endo*-proton H_n respectievelijk het *exo*-proton H_x , vond in eerste instantie plaats op grond van de volgende overwe- gingen: (1) als gevolg van een mogelijk deshielding effect van de ethyleenketaalfunctie op het *exo*-proton H_x , een

shielding effect van de carbonylfunctie op het *endo*-proton H_n of een combinatie van deze effecten kan worden verwacht, dat H_n bij hoger veld zal absorberen dan H_x . Zowel een deshielding effect door de ethyleenketaalfunctie⁵ als een shielding effect door de carbonylfunctie⁶ is in analoge halfkooisystemen waargenomen, (11) de waargenomen koppelingspatronen zijn in overeenstemming met de toekenning. Uit molekuulmodellen blijkt dat de tweevlakshoek tussen de protonen H_n en H_3 circa 90° bedraagt, zodat de koppelingsconstante tussen deze twee protonen nagenoeg nul zal zijn. Het proton H_n wordt dus uitsluitend opgesplitst door het geminale proton H_x , en een dublet is het resultaat. Het *exo*-proton H_x zal daarentegen een ietwat ingewikkelder patroon moeten vertonen, omdat nu wel koppeling met H_3 mogelijk is. Dit bleek inderdaad het geval te zijn, zoals later werd vastgesteld met NMR-schuifexperimenten (*vide infra*).

De posities van de protonen H_n en H_x , die van essentieel belang zijn voor een juiste bepaling van de stereochemie van de homoketonisatiereactie, werden evenwel onduidelijk vastgesteld met behulp van NMR-schuifreagentia in combinatie met spin-ontkoppelingsexperimenten (Fig. 3.4).

Aan een oplossing van het halfkooiketon 125 in $CDCl_3$ werden kleine hoeveelheden van het schuifreagens $Pr(fod)_3^*$ toegevoegd. Het schuifreagens veroorzaakte een grote verschuiving naar hoog veld van drie signalen, namelijk het dublet bij δ 1.98 ppm, het eronder liggende multiplet bij δ 2.04 ppm en een multiplet bij δ 2.44 ppm. De chemische verschuivingen van de protonen van het halfkooiketon 125 (Fig. 3.2 en Fig. 3.4a) zijn samengevat in Tabel 3.1. Bij een $Pr(fod)_3$ /substraat verhouding van 0.4 (mol)** bleek, dat de signalen van het schuifreagens (*tert*.butyl en CH) de absorpties van de protonen van het halfkooiketon 125 niet meer overlaptten, en dat de drie absorpties bij hoog veld onderling eveneens geen overlap meer vertoonden.

* $fod = 1,1,1,2,2,3,3$ -heptafluor-7,7-dimethyloktan-4,6-dion.

**keton 125 + 0.4 mol equivalenten $Pr(fod)_3$

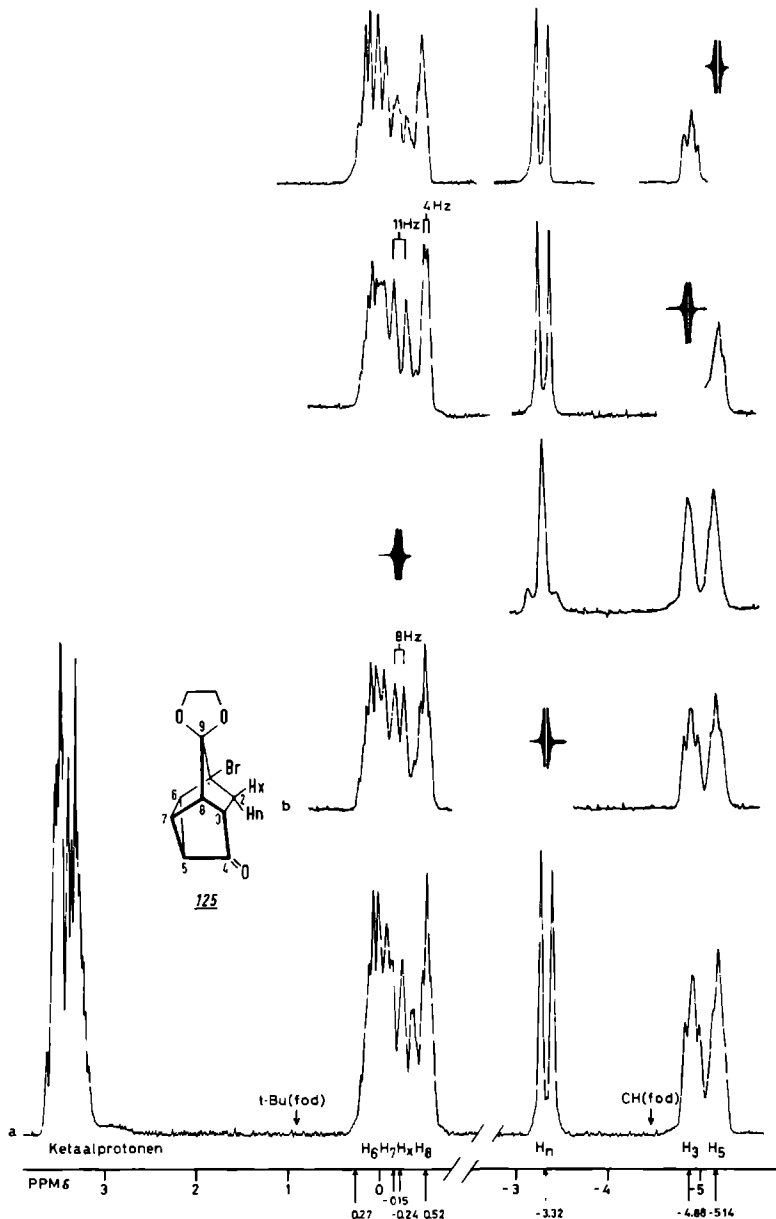


Fig. 3.4 a) Het NMR-spektrum van het halfkooiketon 125 in CDCl_3 (0.8 ml) na toevoeging van Pr(fod)_3 . $\text{Pr(fod)}_3/\text{125} = 0.4$ (mol). In verband met de duidelijkheid zijn de fod signalen bij δ 0.92 (t.Bu) en δ -4.48 (CH) ppm weggelaten.

Fig. 3.4 b) Dubbelresonantie experimenten met spin-ontkoppeling van de signalen bij δ -3.32 ppm respectievelijk δ -0.24, δ -4.88 en δ -5.14 ppm.

Tabel 3.1 Chemische verschuivingen van de protonen van het halfkoolketon 125 zonder (δ) en met $\text{Pr}(\text{fod})_3$ (δ') en door Pr-geïnduceerde verschuivingen (δ - δ').

δ en δ' in ppm t.o.v. TMS	H ₁	ketaal	H ₈	H _x	H ₅	H ₆	H ₇	H ₃	H _n
δ		4.18	2.70	2.55	2.44	2.44	2.44	2.04	1.98
δ'		3.40	-0.52	-0.24	-5.14	0.01	0.01	-4.88	-3.32
δ - δ'		0.78	3.22	2.79	7.58	2.43	2.43	6.92	5.30

$\text{Pr}(\text{fod})_3/\text{125} = 0.4$ (mol).

*Van de multipletten is het centrum opgegeven.

Een negatief teken betekent een verschuiving naar hoog veld.

De drie absorpties bij hoog veld moeten worden toegeschreven aan de protonen H_n, H₃ en H₅, omdat deze protonen ruimtelijk gezien het dichtst bij de carbonylfunctie liggen waarmee het $\text{Pr}(\text{fod})_3$ komplexeert. Deze waarneming bevestigt dus de oorspronkelijke toekenning van het dublet bij δ 1.98 ppm aan het *endo*-proton H_n, dat onder invloed van $\text{Pr}(\text{fod})_3$ helemaal is verschoven naar δ -3.32 ppm.

Opmerkelijk is het dat het $\text{Pr}(\text{fod})_3$ nauwelijks koördineert met de zuurstofatomen van de ketaalfunctie, zeker niet in een of andere bidentale vorm, gezien de geringe verschuiving van de ketaalprotonen (0.78 ppm, zie Tabel 3.1). De Boer en medewerkers⁷ vonden dat 1,2-dimethoxyethaan als een bidentaal ligand fungeert bij de complexering met lanthanide schuifreagentia, met als gevolg dat het signaal van de methyleenprotonen een grote verschuiving naar hoog veld ondergaat. Voor $\text{Pr}(\text{fod})_3$ bedraagt deze verschuiving bij een substraat/reagens verhouding van 1:1 (mol) circa 30 ppm. Voor de methyleenprotonen van de ethyleenketaal-

funktie in cyclopentanonethyleenketalaal 81 is deze verschuiving bij dezelfde substraat/reagens verhouding circa 1.5 ppm⁸, waaruit duidelijk blijkt, dat de ethyleenketalaalfunctie niet bidentaal gebonden is aan het Pr(fod)₃.

Door middel van spin-ontkoppeling konden alle signalen worden toegekend (Fig. 3.4b). Bij instralen van de H_n resonantie bij δ-3.32 ppm verscheen een doublet (J_{H_x,H₃} ~8 Hz) bij δ-0.24 ppm. Instralen van deze resonantie (δ-0.24 ppm) veranderde het doublet behorende bij het *endo*-proton H_n in een singulet, terwijl het triplet bij δ-4.88 ppm in een breed singulet veranderde. Het doublet behorende bij het *endo*-proton H_n kan alleen overgaan in een singulet wanneer de koppeling met het *exo*-proton H_x verdwijnt. Dit betekent dat het doublet bij δ-0.24 ppm, dat ontstaat bij instralen van de H_n resonantie, moet worden toegeschreven aan het *exo*-proton H_x en dat het triplet bij δ-4.88 ppm behoort bij het proton H₃. Bij instralen van de H₃ resonantie verscheen het H_x proton als een doublet (J_{H_n,H_x} ~11 Hz) bij δ-0.24 ppm, terwijl ook het triplet bij δ-0.52 in een doublet veranderde (J_{H₇,H₈} ~4 Hz). Proton H₃ koppelt dus niet alleen met H_x, maar ook met het proton H₈ (het triplet bij δ-0.52 ppm). Nu de posities van de protonen H_n en H₃ zijn bepaald, kan de absorptie bij δ-5.14 ppm worden toegekend aan het proton H₅ op basis van de grote verschuiving die voor dit proton wordt verwacht. Instralen van de H₅ resonantie veranderde uitsluitend het complexe absorptiepatroon tussen δ 0.27 en δ-0.15 ppm. De posities van de protonen H₆ en H₇ zijn hiermede dus ook vastgelegd.

Het NMR-spektrum van het halfkooiketon 126, opgenomen in CDCl₃ (Fig. 3.3), vertoont een asymmetrisch multiplet tussen δ 3.89-4.44 ppm voor de ethyleenketalaalprotonen, een complex absorptiepatroon tussen δ 2.04-3.00 ppm (de multipletten bij δ 2.77-3.00, δ 2.29-2.70 en δ 2.04-2.24 ppm konden worden toegekend aan de protonen H₈, respectievelijk H_xH₂ en H₅H₆H₇), en een doublet (J ~11 Hz, de helft

van een AB patroon, geminale koppeling met H_x) bij δ 1.54, dat werd toegeschreven aan het *endo*-proton H_n .

Om dezelfde redenen als die welke werden aangevoerd voor de toekenning van het H_n proton in het halfkooiketon 125, werd het doublet ($J_{H_x, H_n} \sim 11$ Hz) bij δ 1.54 ppm toegewezen aan het *endo*-proton H_n . Uit molekuulmodellen blijkt dat de tweevlakshoek tussen H_n en H_2 , en tussen H_n en H_8 nagenoeg 90° bedraagt, zodat koppeling tussen deze protonen te verwaarlozen zal zijn. Het *endo*-proton H_n wordt dus alleen opgesplitst door het geminale proton H_x , en een doublet is het resultaat. Bij instralen van de H_n resonantie bij δ 1.54 vond uitsluitend een vereenvoudiging plaats van het multiplet bij δ 2.29-2.70 ppm, waarmee de positie van het *exo*-proton H_x is vastgelegd. In tegenstelling tot het signaal van het H_x proton in 125 (Fig. 3.2), is de absorptie van het H_x proton in 126, dat samenvalt met de absorptie van het proton H_2 (*vide infra*) duidelijk te onderscheiden tussen de overige kooiprotonen.

Het NMR-spektrum van 126 kon geheel worden geïnterpreteerd door opnieuw gebruik te maken van het schuifreagens $\text{Pr}(\text{fod})_3$ (Fig. 3.5a en b). Toevoeging van dit reagens veroorzaakte een grote verschuiving naar hoog veld van drie signalen, namelijk het doublet (1H, $J \sim 11$ Hz) bij δ 1.54 ppm, een doublet (1H, $J \sim 8$ Hz) dat uit het multiplet bij δ 2.29-2.70 ppm te voorschijn kwam, en een breed triplet (1H) uit het absorptiepatroon tussen δ 2.04-2.24 ppm. De chemische verschuivingen van de protonen van het halfkooiketon 126 (Fig. 3.3 en Fig. 3.5a en b) zijn samengevat in Tabel 3.2. De drie absorpties bij hoog veld (δ -2.73, δ -3.29 en δ -3.80 ppm) (Fig. 3.5b) moeten worden toegeschreven aan de protonen H_n respectievelijk H_2 en H_5 , omdat deze protonen ruimtelijk gezien het dichtst bij de carbonylfunctie liggen, waarmee het $\text{Pr}(\text{fod})_3$ komplexeert. Het doublet ($J \sim 8$ Hz) bij δ -3.29 ppm dat in het oorspronkelijke NMR-spektrum van 126 niet duidelijk is te onderscheiden in het absorptiepatroon tussen δ 2.29-2.70 ppm, werd toegekend aan het proton H_2 ,

omdat dit proton uitsluitend koppelt met het *exo*-proton H_x .

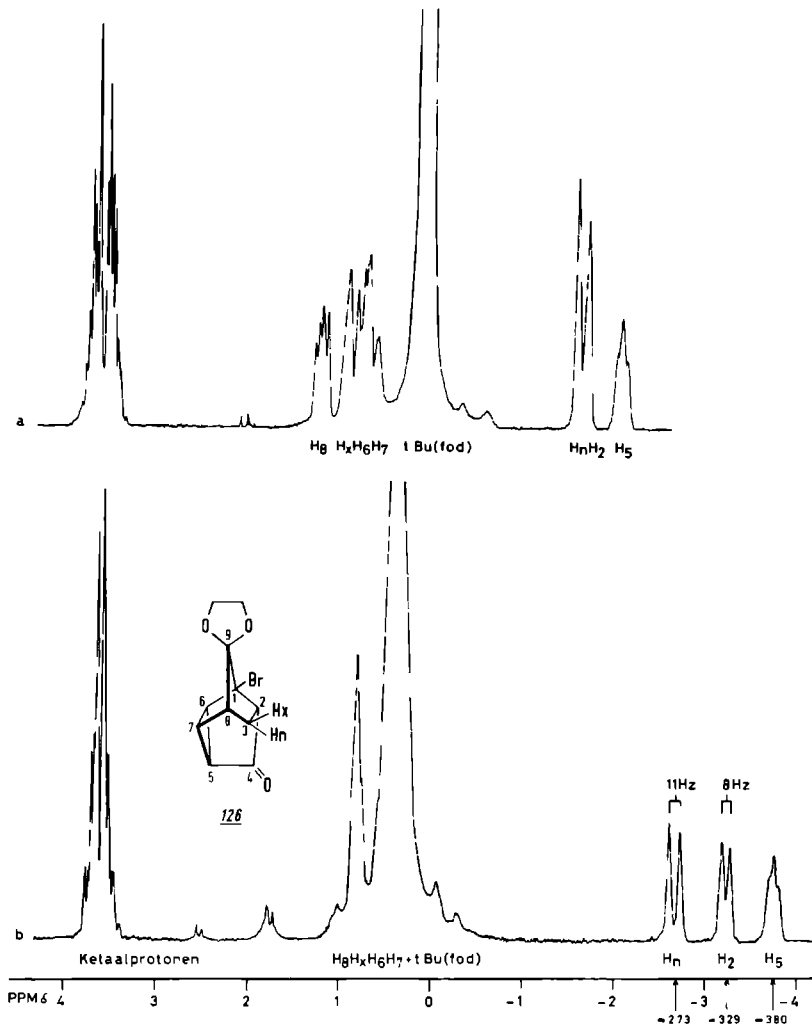


Fig. 3.5 Het NMR-spectrum van het halfkooiketon 126 in $CDCl_3$ (0.8 ml) na toevoeging van $Pr(fod)_3$.

a) $Pr(fod)_3/\underline{126} = 0.26(mol)$;

b) $Pr(fod)_3/\underline{126} = 0.51(mol)$.

De tweevlakshoek tussen H_2 en H_n is circa 90° , zodat de koppelingskonstante tussen deze twee protonen nagenoeg

nul zal zijn. Voor het overeenkomstige proton H_3 in het halfkooiketon 125 werd een breed triplet waargenomen, omdat hier naast de koppeling met H_x ook koppeling met het bruggehoofdproton H_8 optreedt ($J_{H_3,H_x} \sim 8$ Hz, $J_{H_3,H_8} \sim 4$ Hz).

Tabel 3.2 Chemische verschuivingen van de protonen van het halfkooiketon 126 zonder (δ) en met $Pr(fod)_3$ (δ') en (δ'') en door Pr -geïnduceerde verschuivingen ($\delta-\delta'$) en ($\delta-\delta''$).

δ, δ' en δ'' * in ppm t.o.v. TMS	Hi	ketaal	H_8	H_2	H_x	H_5	H_6	H_7	H_n
δ		4.16	2.89	2.49	2.49	2.16	2.16	2.16	1.54
δ'		3.60	1.25	-1.57	0.83	-2.02	0.83	0.83	-1.57
$\delta-\delta'$		0.56	1.64	4.06	1.66	4.18	1.33	1.33	3.11
δ''		3.54	-	-3.29	-	-3.80	-	-	-2.73
$\delta-\delta''$		0.62	-	5.78	-	5.96	-	-	4.27

$Pr(fod)_3/\underline{126} = 0.26$ (mol) (δ') en 0.51 (mol) (δ'').

De posities van de protonen H_8 , H_x , H_6 en H_7 konden bij een $Pr(fod)_3/\underline{126}$ verhouding van 0.51 (mol) niet nauwkeurig worden bepaald.

*Zie opmerkingen Tabel 3.1.

Door de toekenning van de protonen H_n en H_2 in 126 is nu tevens de positie van het proton H_5 bepaald ($\delta-3.80$ ppm). Het signaal van de *tert.*butylgroep van het schuifreagens $Pr(fod)_3$ overlapt in dit spektrum gedeeltelijk de absorpties van de overige kooiprotonen. Toewijzing van deze protonen, zoals beschreven voor het halfkooiketon 125, was daardoor niet mogelijk. Wanneer de $Pr(fod)_3$ /substraat verhouding werd vergroot, vond een aanzienlijke lijnverbreding plaats, terwijl bij een kleinere $Pr(fod)_3$ /substraat verhouding (Fig. 3.5a) twee absorpties bij hoog veld elkaar overlaptten.

Het onderscheid tussen 125 en 126 is uitsluitend geba-

seerd op de NMR-gegevens en berust ondubbelzinnig op twee belangrijke waarnemingen, namelijk (i) de multiplicititeit van het signaal van H_3 (breed triplet) in 125 en die van H_2 (doublet) in 126 en (ii) het verschil in chemische verschuiving van het *endo*-proton H_n in 125 (δ 1.98 ppm) en het *endo*-proton H_n in 126 (δ 1.54 ppm) als gevolg van het deshielding effect van het vicinale broomatoom op H_n in 125. Een dergelijk effect wordt ook waargenomen voor H_3 in 125 en H_2 in 126.

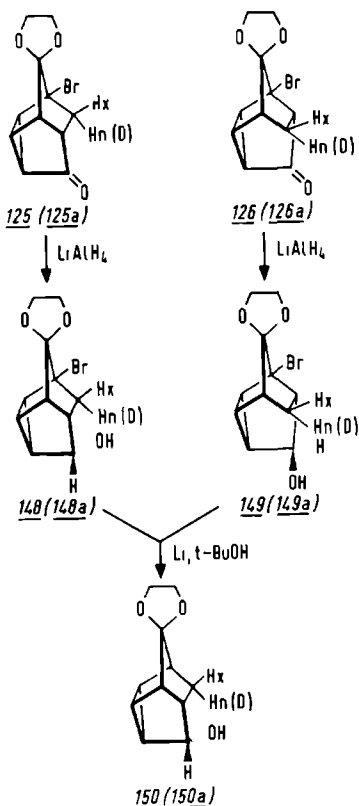
De structurele relatie die er bestaat tussen de ketonen 125 en 126 werd bewezen door enkele chemische omzettingen (Schema 3.4). Reductie van deze ketonen met lithium-aluminiumhydride leverde uitsluitend de *endo*-alcoholen 148 en 149 op. Door sterische factoren vindt de nucleofiele aanval van het lithiumaluminiumhydride aan de minst gehinderde kant plaats, waarbij de *endo*-alcoholen ontstaan⁶. De *endo*-positie van de hydroxylfunctie werd vastgesteld met behulp van NMR-spektroskopie. De afstand tussen het *endo*-proton H_n en de hydroxylfunctie is zo gering, dat een aanzienlijke deshielding van het *endo*-proton H_n kan optreden⁵. Ofschoon de NMR-spektra van 148 en 149 uitermate complex zijn, kon met behulp van deuteriumlabeling de positie van het *endo*-proton H_n en het *exo*-proton H_x worden vastgesteld. Het *endo*-proton H_n in de alcohol 148 absorbeerde als een doublet bij δ 2.1 ppm, terwijl het *exo*-proton H_x werd aangetroffen bij δ 1.7 ppm als een complex signaal. De absorptie van het *endo*-proton H_n is dus voorbij die van het *exo*-proton H_x naar lager veld geschoven. Hetzelfde effect werd ook waargenomen voor H_n en H_x in de alcohol 149.

Debromering van de alcoholen 148 en 149 met lithium-metaal en *tert*.butylalcohol in tetrahydrofuraan gaf in beide gevallen dezelfde gedebromeerde *endo*-alcohol 150. De spektrale gegevens en de smeltpunten van deze alcoholen verkregen uit 148 en 149 waren identiek.

In eerste instantie werd getracht de structurele relatie tussen de ketonen 125 en 126 te bewijzen door uitsluitend een debromeringsreactie uit te voeren. Echter debrome-

ring van het keton 125 leverde een complex mengsel op. Na-
dat bleek dat de debromering van de alcoholen 148 en 149
eenduidig verliep, werden geen verdere pogingen ondernomen
om het mengsel te scheiden en de produkten te karakteriseren.

SCHEMA 3 4



Na de strukturopheldering van de halfkooiketonen 125
en 126 werd de stereochemie van de cyclopropanolringopening
nader onderzocht. Het acetaat 87 gaf, na behandeling met
natriummethoxide in O-deuteromethanol, in kwantitatieve
opbrengst een mengsel van de monogedeutereerde halfkooi-
ketonen 125a en 126a (Schema 3.3). Op analoge wijze als
beschreven voor de halfkooiketonen 125 en 126 werden de ge-
deutereerde ketonen gescheiden en gezuiverd. In de NMR-
spektra van de gedeutereerde ketonen 125a en 126a waren uit-

sluitend de absorpties van de *endo*-protonen H_n volledig verdwenen, terwijl de signalen behorende bij de *exo*-protonen H_x aanzienlijk waren vereenvoudigd. De signalen van de overige protonen waren ongewijzigd gebleven. Deuterium is dus uitsluitend op de C_2 - in 125 respectievelijk de C_3 -*endo*-positie in 126 ingevoerd. Behandeling van de ongedeutereerde halfkooiketonen 125 en 126 met natriummethoxide in O-deuterometnanol gaf onder dezelfde omstandigheden geen deuterium uitwisseling.

Bovenstaande konklusies die werden gebaseerd op de complexe NMR-spektra van 125a en 126a, werden ondubbelzinnig bewezen door gebruik te maken van het NMR-schuifreagens $Pr(fod)_3$ op de wijze, zoals dat reeds is beschreven voor de ongedeutereerde halfkooiketonen 125 en 126 (Fig. 3.4 respectievelijk Fig. 3.5).

Het NMR-spektrum van 125a, dat werd verkregen na toevoeging van $Pr(fod)_3$ ($Pr(fod)_3/125a \approx 0.5$ (mol)), is weergegeven in Fig. 3.6a. Dit spektrum en het "geschoven" spektrum van 125 (Fig. 3.4) waren nagenoeg gelijk aan elkaar met dien verstande, dat het doublet behorende bij het *endo*-proton H_n , oorspronkelijk aanwezig in het NMR-spektrum van 125, volledig was verdwenen, terwijl nu in het complexe absorptiepatroon voor de protonen H_6 , H_7 , H_8 en H_x in 125a, een doublet zeer duidelijk waarneembaar was. Dit doublet ($J \approx 8$ Hz) werd toegekend aan het *exo*-proton H_x op grond van ontkoppelingsexperimenten (Fig. 3.6b). Bij instralen van de H_3 resonantie veranderde het doublet in een singulet, terwijl bovendien het signaal behorende bij het H_8 proton in een doublet ($J \approx 4$ Hz) veranderde. Instralen van de H_x respectievelijk de H_5 resonantie bevestigde de posities van de overige kooiprotonen. De chemische verschuivingen van de protonen van het halfkooiketon 125a zijn samengevat in Tabel 3.3.

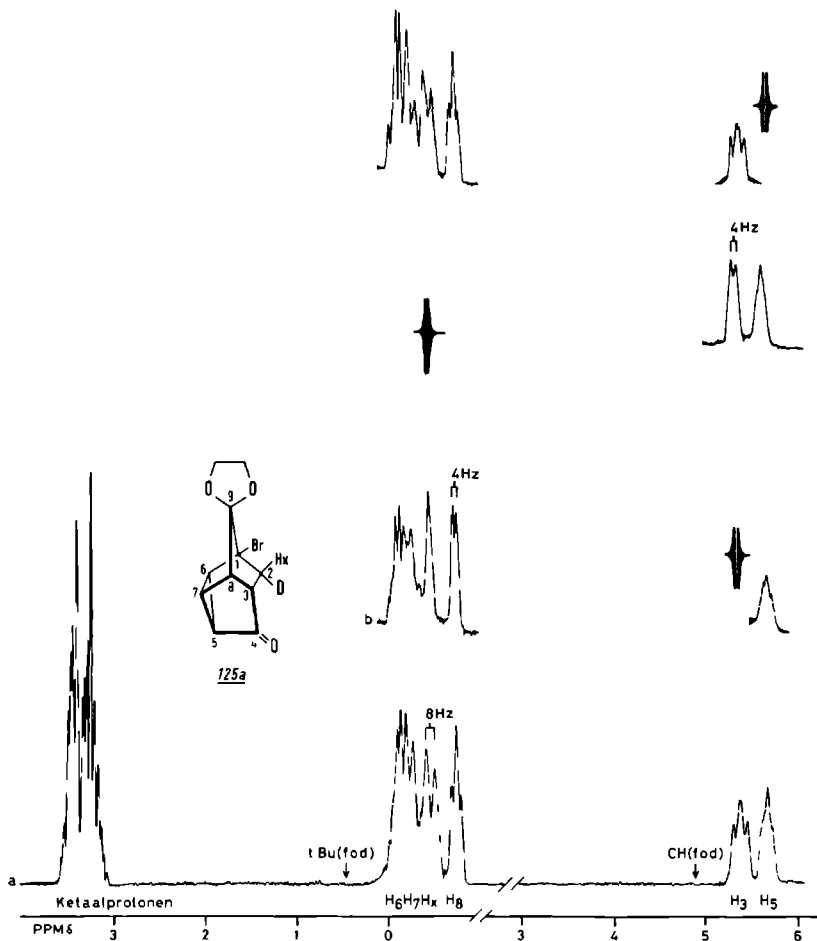


Fig. 3.6 a) Het NMR-spektrum van het halfkooiketon **125a** in CDCl₃ (0.8 ml) na toevoeging van Pr(fod)₃. Pr(fod)₃/125a ≈ 0.5 (mol).
 b) Dubbelresonantie experimenten met spin-ontkoppeling van de signalen bij δ-5.38 ppm respectievelijk δ-0.47 en δ-5.69 ppm.

Op dezelfde wijze werd ook voor het monogedeutereerde keton **126a** vastgesteld dat het *endo*-proton H_n volledig was vervangen door deuterium, terwijl het absorptiepatroon voor het *exo*-proton H_x aanzienlijk was vereenvoudigd.

Tabel 3.3 Chemische verschuivingen van de protonen van het halfkooiketon 125a zonder (δ) en met Pr(fod)_3 (δ') en door Pr-geïnduceerde verschuivingen ($\delta-\delta'$).

δ en δ' in ppm t.o.v. TMS	H_1	ketaal	H_8	H_x	H_5	H_6	H_7	H_3
δ		4.18	2.67	2.53	2.44	2.44	2.44	2.04
δ'		3.36	-0.74	-0.47	-5.69	-0.18	-0.18	-5.38
$\delta-\delta'$		0.82	3.41	3.00	8.13	2.62	2.62	7.42

$\text{Pr(fod)}_3/\text{125a} \approx 0.5$ (mol).

*Zie opmerkingen Tabel 3.1.

Uit het bovenstaande kunnen we konkluderen dat de base geïnduceerde homoketonisatie van het homokuneylacetaat 87 plaatsvindt met een hoge mate van stereospecificiteit (>96%), waarbij een waterstof- of deuteriumatoom uitsluitend in de C_2 - in 125 respektievelijk de C_3 -*endo*-positie in 126 wordt ingebouwd. De stereochemie van de base gekatalyzeerde kooiopening in het homokuneaansysteem is dus *retentie van konfiguratie*. Deze kooiopening is tevens het eerste voorbeeld van een cyclopropanolringopening in een gespannen polycyclisch systeem die plaatsvindt met *retentie* van configuratie (vgl. inleiding Hoofdstuk 1).

Dit resultaat maakte het noodzakelijk de sterische en elektronische invloed van de ethyleenketaalfunctie en het bruggehoofdbroomatoom op het stereochemisch verloop van de homoketonisatie in het homokuneaansysteem te bestuderen (zie § 3.2.2. en § 3.2.3.), teneinde de consistentie ervan te testen.

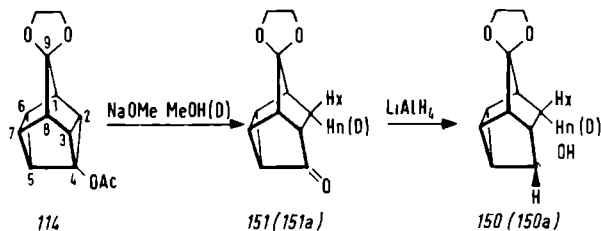
3.2.2. De door base geïnduceerde homoketonisatie van 4-acetoxihomokuneaan-9-on ethyleenketaal 114⁹.

De invloed van het bruggehoofdbroomatoom op het stereochemisch verloop van de homoketonisatie werd bestudeerd aan

het 4-acetoxymokuneeaan 114.

Behandeling van het mokuneylacetaat 114 met natrium-methoxide in methanol gaf in 61% opbrengst het halfkooi-keton 151, smpt. 73-74° (Schema 3.5).

SCHEMA 3 5



Het IR-spektrum van 151 vertoonde een cyclopropylabsorptie bij 3050 cm⁻¹ en een carbonylabsorptie bij 1720 cm⁻¹, die karakteristiek is voor een vijf-ringketon. Het NMR-spektrum (CDCl₃) vertoonde een smal multiplet voor de ethyleenkettaalprotonen bij δ 3.86 ppm, een complex absorptiepatroon tussen δ 1.74-2.64 ppm voor zeven kooiprotonen en een doublet (J_{H_nH_x} ~10 Hz, de helft van een AB patroon) bij δ 1.46 ppm. Wanneer de homoketonisatie werd uitgevoerd met natriummethoxide in O-deuteromethanol, bleek het doublet bij δ 1.46 ppm volledig te zijn verdwenen.

Reduktie van de halfkooiketonen 151 en 151a met lithium-aluminiumhydride gaf in 80% opbrengst de alcoholen 150 respektievelijk 150a (Schema 3.5). De spektrale gegevens en smeltpunten van deze alcoholen waren identiek aan die van de alcoholen verkregen via homoketonisatie van het acetaat 87 (Schema 3.3), gevolgd door reductie van de halfkooiketonen 125 en 126 (respektievelijk 125a en 126a) en debromering van de *endo*-alcoholen 148 en 149 (respektievelijk 148a en 149a) (Schema 3.4).

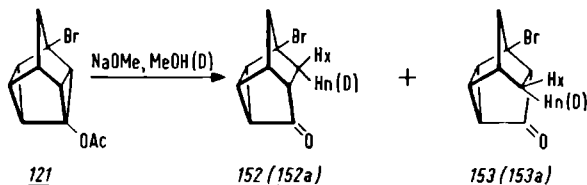
Uit het bovenstaande volgt, dat het stereochemisch verloop van de base geïnduceerde homoketonisatie van het gedebromeerde mokuneylacetaat 114 eveneens met *retentie* van configuratie plaatsvindt, en dat de stereochemie dus niet wordt beïnvloed door het bruggehoofdbroomatoom.

3.2.3. De door base geïnduceerde homoketonisatie van
1-broom-4-acetoxycyclopropylcyclopentane 121⁹.

Uit molekuulmodellen blijkt dat de omvangrijke ethyleenketalefunctie een grote sterische invloed zou kunnen uitoefenen op het stereochemisch verloop van de homoketonisatiereactie, omdat het de nadering van het protondonerende oplosmiddel vanaf de *exo*-zijde ernstig kan belemmeren. Om deze reden werd de cyclopropanolringopening bestudeerd van het 1-broom-4-homokuneylacetaat 121.

Behandeling van het acetaat 121 met natriummethoxide in methanol gaf in kwantitatieve opbrengst een mengsel van de halfkooiketonen 152 en 153 (Schema 3.6).

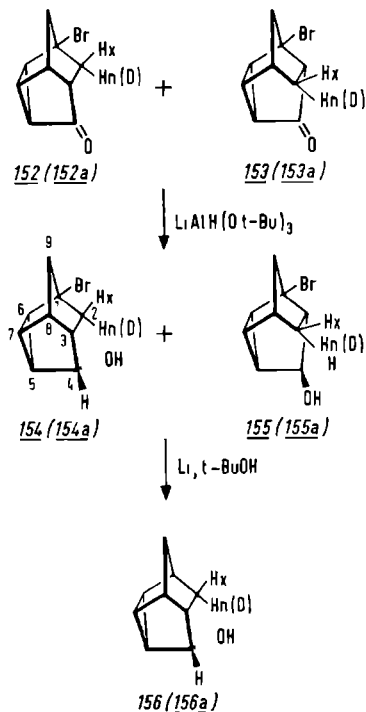
SCHEMA 3 6



Het IR-spektrum van het mengsel 152 en 153 vertoonde de karakteristieke absorpties voor de cyclopropaanring (3060 cm^{-1}) en de carbonylfunctie (1730 cm^{-1}). Het NMR-spektrum van het mengsel vertoonde een zeer complex absorptiepatroon tussen $\delta\ 1.90\text{--}3.10\text{ ppm}$ en een doublet (1H , $J \sim 12\text{ Hz}$) bij $\delta\ 1.72\text{ ppm}$. Wanneer de homoketonisatie werd uitgevoerd met natriummethoxide in O-deuteromethanol bleek het doublet bij $\delta\ 1.72\text{ ppm}$ geheel te zijn verdwenen. Bovendien bleek uit de integratie van een spektrum van het mengsel van 152a en 153a dat nog een absorptie voor één proton, dat in het oorspronkelijke mengsel van 152 en 153 deel uit maakte van het complexe absorptiepatroon, was verdwenen. Door de gekompliceerdheid van het NMR-spektrum was het niet mogelijk op dat moment een uitspraak te doen over de stereochemie van de base geïnduceerde kooiopening.

Daar scheiding van de halfkooiketonen 152 en 153 met behulp van chromatografie niet mogelijk bleek, werd het mengsel achtereenvolgens behandeld met lithiualuminiumtri- (*tert*.butoxy)hydride [$\text{LiAlH}(\text{Ot-Bu})_3$] in tetrahydrofuraan en met lithiummetaal en *tert*.butylalcohol in tetrahydrofuraan (Schema 3.7). Uitgaande van het mengsel van 152 en 153 werd de *endo*-alcohol 156 als het enige produkt verkregen en werd op deze wijze het scheidingsprobleem omzeild.

SCHEMA 3 7



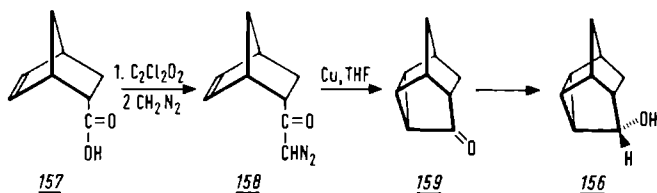
Reduktie met $\text{LiAlH}(\text{Ot-Bu})_3$ gaf in 90% opbrengst een mengsel van de alcoholen 154 en 155. Het IR-spektrum van dit mengsel vertoonde een OH absorptie bij 3340 cm^{-1} en een cyclopropylabsorptie bij 3030 cm^{-1} . Het NMR-spektrum van dit mengsel opgenomen in CDCl_3 vertoonde een dublet van dubletten ($J_1(\text{H}_3\text{H}_4) \sim 5.5\text{ Hz}$, $J_2 \sim 2\text{ Hz}$) bij $\delta\ 4.60\text{ ppm}$ voor het H_4 proton in 154, een dublet van multipletten

($J_{H_3H_4} \sim 5.5$ Hz) bij δ 4.88 ppm voor het H_4 proton in 155, een singulet absorptie voor het OH proton bij δ 3.40 ppm en een zeer complex absorptiepatroon tussen δ 1.44-2.62 ppm.

Debromering van het alcoholmengsel 154 en 155 met lithiwmetaal en *tert*.butylalcohol gaf in 80% opbrengst de gedebromeerde alcohol 156. Een analytisch zuiver produkt 156 werd verkregen met behulp van preparatieve GLC (6 ft 10% SE30, 200°), smpt. 142-144° (lit.¹¹ 143.5-145.5°).

Het IR-spektrum van 156 opgenomen in tetra vertoonde een OH absorptie bij 3620 cm^{-1} en een cyclopropylabsorptie bij 3030 cm^{-1} . Het NMR-spektrum (CDCl_3) vertoonde een dublet ($J_{H_3H_4} \sim 6$ Hz) bij δ 4.55 ppm voor het H_4 proton, een breed singulet bij δ 2.19 ppm voor het OH proton (verdween na schudden met D_2O), een complex absorptiepatroon tussen δ 1.28-2.46 ppm voor negen kooiprotonen en een multiplet bij δ 0.95 ppm dat werd toegekend aan het *exo*-proton H_x (*vide infra*). Deze spektrale gegevens waren identiek aan die van de *endo*-alcohol 156, die reeds in 1964 was gesynthetiseerd door Nickon en medewerkers¹⁰ uitgaande van het 5-norborneen-endo-2-carbonzuur 157 (Schema 3.8). Prof. Nickon was zo vriendelijk om de IR- en NMR-spektra van de alcohol 156 toe te zenden, zodat een goed vergelijk mogelijk werd.

SCHEMA 3.8



Om de posities van de signalen van het *endo*- en *exo*-proton aan C_2 in de alcohol 156 vast te kunnen stellen, was het noodzakelijk opnieuw gebruik te maken van NMR-schuif-reagentia.

Toevoeging van $\text{Eu}(\text{dpm})_3^*$ had onder andere tot gevolg, dat uit het complexe absorptiepatroon tussen δ 1.28-2.46 ppm drie protonabsorpties te voorschijn kwamen die naar laag veld verschoven, namelijk het singulet bij δ 2.19 ppm behorende bij het OH proton dat nu absorbeerde bij δ 13.93 ppm, een dublet (1H, $J_{\text{H}_\text{H}} \sim 12$ Hz) en een multiplet (1H) die na toevoeging van $\text{Eu}(\text{dpm})_3$ absorbeerden bij δ 4.25 ppm respectievelijk δ 3.53 ppm. Door middel van spin-ontkoppeling werd vastgesteld, dat het dublet bij δ 4.25 ppm behoorde bij het *endo*-proton H_n en het multiplet (δ 3.53 ppm) bij het proton H_3 , en dat de absorptie van het *exo*-proton H_x na toevoeging van $\text{Eu}(\text{dpm})_3$ nog gedeeltelijk zichtbaar was bij δ 1.92 ppm in het complexe absorptiepatroon tussen δ 1.75-2.59 ppm. De andere protonen absorbeerden bij δ 7.82 ppm (d, $J_{\text{H}_3\text{H}_4} \sim 6$ Hz, 1H, H_4), 3.14 ppm (m, 3H, $\text{H}_1\text{H}_5\text{H}_8$) en δ 1.75-2.59 ppm (m, 5H waaronder H_x bij δ 1.92 ppm). Dit spektrum bleek nagenoeg identiek te zijn aan het door Sasaki¹¹ opgegeven spektrum voor dezelfde *endo*-alcohol 156 bij een $\text{Eu}(\text{dpm})_3$ /substraat verhouding van 0.12.

Nu de posities van de belangrijkste signalen van de alcohol 156 waren bepaald, werd de stereochemie van de cyclopropanolringopening voor het acetaat 121 nader onderzocht. Het acetaat werd behandeld met natriummethoxide in O-deuteromethanol, waarbij in kwantitatieve opbrengst een mengsel van de gedeutereerde halfkoolketonen 152a en 153a werd verkregen. Reduktie van dit mengsel met $\text{LiAlH}(\text{O}t\text{-Bu})_3$ gevolgd door debromering van het alcoholmengsel 154a en 155a met lithiiummetaal en *tert*.butylalcohol gaf de monogedeutereerde *endo*-alcohol 156a (Schema 3.7).

Na toevoeging van het schuifreagens $\text{Eu}(\text{dpm})_3$ aan een oplossing van de *endo*-alcohol 156a in CDCl_3 bleek, dat het dublet bij δ 4.25 ppm, dat toegeschreven was aan het *endo*-proton H_n , volledig was verdwenen. De rest van het NMR-spektrum van 156a was identiek aan het NMR-spektrum van de *endo*-alcohol 156 (na toevoeging van $\text{Eu}(\text{dpm})_3$), met

*dpm = 2,2,6,6-tetramethylheptaan-3,5-dion.

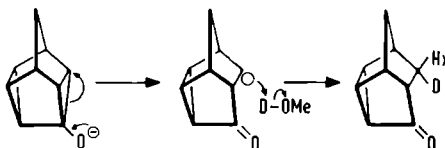
uitzondering van de absorptie van het *exo*-proton H_x , die in het NMR-spektrum van 156a als een dublet ($J_{H_xH_3} \sim 8$ Hz) verscheen.

Uit deze NMR-gegevens blijkt, dat het *endo*-proton H_n geheel is vervangen door deuterium. De base geïnduceerde homoketonisatie van het gedeketaliseerde homokuneylacetaat 121 vindt dus eveneens plaats met volledige *retentie* van configuratie. Het stereochemisch verloop van de homoketonisatiereactie wordt dus niet beïnvloed door de ethyleen-ketaalgroep aan C_9 .

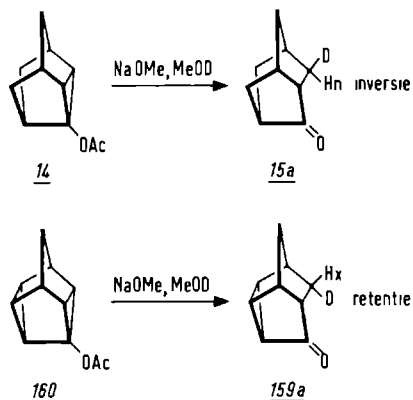
3.3. DISKUSSIE

De door base geïnduceerde homoketonisatie van homokuneylacetaat is een stereospecifiek proces dat gepaard gaat met volledige *retentie* van configuratie. Deze kooiopening kan formeel worden voorgesteld door een mechanisme, zoals dat in Schema 3.9 is weergegeven.

SCHEMA 3.9



In scherpe tegenstelling tot de kooiopening in het triaxaan- en nortricycalaansysteem, die door Nickon en medewerkers werden onderzocht en waarbij overwegend *inversie* van configuratie wordt waargenomen (zie Hoofdstuk 1), vindt de cyclopropanolringopening in het homokuneaansysteem plaats met volledige *retentie* van configuratie. Deze totale ommekeer in stereochemie kan niet worden toegeschreven aan sterische factoren, omdat met name het triaxaansysteem 14¹² en het homokuneaansysteem 160 alsook hun kooiopenende producten 15a respectievelijk 159a grote verwantschap in structuur vertonen (Schema 3.10).

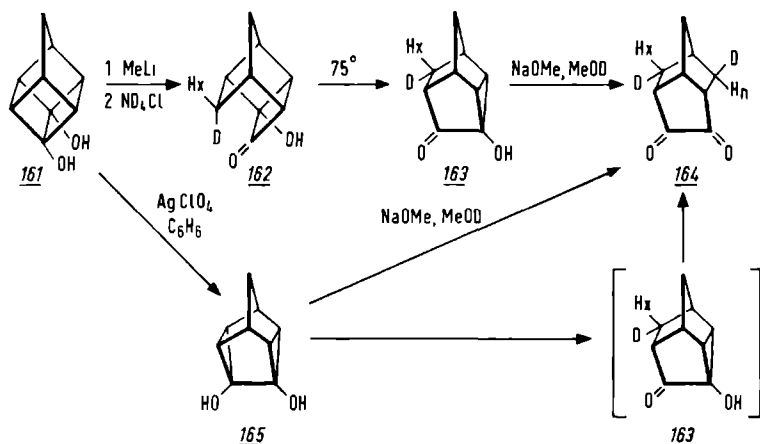


De stereochemie van de cyclopropanolringopening in het homokune aansysteem komt daarentegen volledig overeen met die welke wordt gevonden voor de cyclobutanol- en cyclopentanolringopening in een aantal gespannen polycyclische structuren (zie Hoofdstuk 1). Een factor die voor het triaxaan- en het homokune aansysteem duidelijk verschillend is, is de totale energie-inhoud van de systemen. Het aanbrengen van een extra binding tussen het C₆- en het C₈-koolstofatoom in het triaxaan, waardoor het homokune aansysteem wordt gekonstrueerd, introduceert een aanzienlijke hoeveelheid spanningsenergie (SE triaxaan: 76 Kcal/mol¹³, SE homokune aan: 138 Kcal/mol¹³). Deze door Deppisch en medewerkers¹³ berekende spanningsenergieën van polycyclische structuren waarin een cyclopropanring voorkomt, zijn onderling goed te vergelijken. Een vergelijking van deze spanningsenergieën met die van polycyclische structuren waarin geen cyclopropanring voorkomt, is echter niet mogelijk. De berekende spanningsenergie van het homokune aan bijvoorbeeld stemt niet overeen met het chemisch gedrag van deze verbinding, immers het homokune aan kan via een Ag(I) gekatalyseerde isomerisatie (zie Hoofdstuk 2) worden bereid uit het homokubaan (SE: 120 Kcal/mol)¹⁴. De drijvende kracht bij deze isomerisatie is nu juist een vermindering

van ringspanning van ongeveer 35-50 Kcal/mol¹⁵.

Het verschil in spanningsenergie zou in belangrijke mate verantwoordelijk kunnen zijn voor het verschil in de stereochemie van het homoketonisatieproces. Als reactie op onze korte mededeling⁴ werd deze opvatting onlangs krachtig ondersteund door het werk van Miller en Dolce¹⁶, die de base geïnduceerde homoketonisatie van het 4,5-homokubaandiol 161 en het homokuneaandiol 165 hebben bestudeerd (Schema 3.11).

SCHEMA 3 11



Behandeling van het homokubaandiol 161 met methyl-lithium, gevolgd door hydrolyse met gedeutereerd ammonium-chloride, gaf in een regio- en stereospecifieke reactie het monogedeutereerde halfkooiketon 162, waarbij deuterium uitsluitend in de C₇endo-positie was ingevoerd. Evenals in het 4-homokubanol 22 (Hoofdstuk 1, Schema 1.10), onderzocht door Klunder en Zwanenburg^{5,17}, vindt ook hier de ringopening plaats met volledige *retentie* (>95%) van configuratie. Het halfkooiketon 162 werd thermisch omgezet in de cyclopropanolverbinding 163, die grote verwantschap in structuur vertoont zowel met het homokuneaansysteem als met het triaxaansysteem. Behandeling van deze alcohol met

natriummethoxide in O-deuteromethanol leverde het dige-deutereerde diketon 164 op. Uit de NMR-spektra bleek dat het tweede deuteriumatoom uitsluitend in de *exo*-positie was ingevoerd, met andere woorden de cyclopropanolring-opening in 163 vindt plaats met volledige *inversie* van configuratie. Dit stereochemische verloop komt overeen met de resultaten van Nickon voor het nortricyclaan¹⁸- en triaxaansysteem¹².

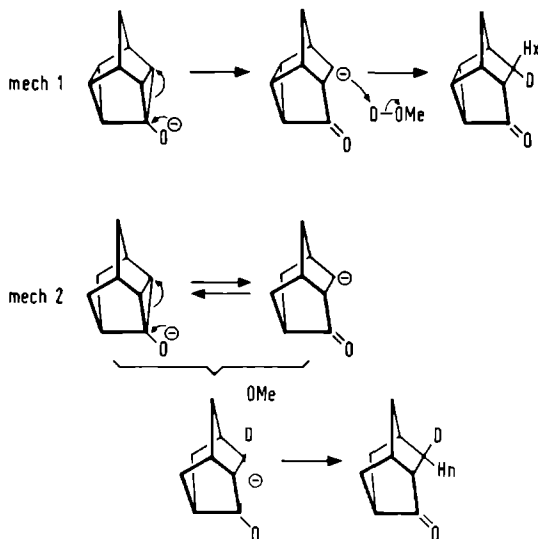
Werd evenwel het homokuneaandiol 165 behandeld met natriummethoxide in O-deuteromethanol, dan werd als het enige produkt eveneens het dige-deutereerde diketon 164 verkregen, waarbij de deuteriumatomen in de *endo*- respectievelijk de *exo*-positie waren ingebouwd. Dit resultaat is nu niet in overeenstemming met het werk van Nickon. Op basis daarvan zouden beide deuteriumatomen stereospecifiek in de *exo*-positie moeten worden ingebouwd, immers, er is sprake van een dubbele cyclopropanolringopening.

Het is aannemelijk, dat bij de reactie van het homokuneaandiol 165 met natriummethoxide in O-deuteromethanol in eerste instantie een halfkooiketon wordt gevormd van het type 163, dat overigens niet kon worden geïsoleerd, maar verder reageert tot het diketon 164. Uitgaande van het homokubaandiol 161 is echter al vast komen te staan, dat de cyclopropanolringopening in 163 plaatsvindt met volledige *inversie* van configuratie. Dit betekent dat bij de eerste homoketonisatie van het homokuneaandiol 165, waarbij 163 wordt gevormd, de invoering van het eerste deuteriumatoom heeft plaatsgevonden met *retentie* van configuratie. De tweede homoketonisatie tot 164 vindt plaats met *inversie* van configuratie. Het stereochemische verloop van de eerste cyclopropanolringopening in het gespannen homokuneaandiol 165 is volledig in overeenstemming met de hier beschreven resultaten aangaande de stereochemie van de ringopening in het homokuneaansysteem. De *inversie* van configuratie voor de tweede cyclopropanolringopening in het aanzienlijk minder gespannen halfkooiketon 163 is geheel in overeen-

stemming met de waarnemingen van Nickor betreffende de stereochemie van de ringopening in het triaxaansysteem.

De konklusie lijkt daarom gerechtvaardigd, dat de stereochemie van de cyclopropanolringopening in polycyclische structuren niet in eerste instantie wordt bepaald door het bijzondere karakter van de cyclopropanring, doch veeleer door de invloed van de totale kooispanningsenergie op het proces van de ringopening van de respektievelijke homo-enolaatanionen (Schema 3.12).

SCHEMA 3.12



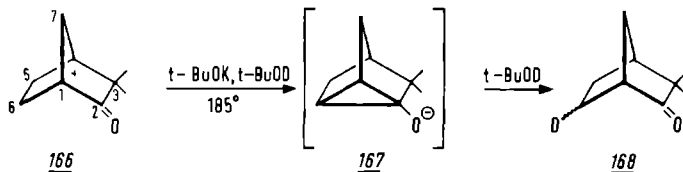
De eerste stap in het homoketonisatieproces is een carbonylvormende eliminatie waarbij een carbanion of carbanionachtig deeltje wordt gevormd. In zeer energierijke polycyclische structuren verwijderd het zich ontwikkelende carbanion zich zeer snel van de elektrofiële carbonylgroep, waarbij tegelijkertijd een aanzienlijke hoeveelheid spanningsenergie vrijkomt. Het carbanion zal daardoor nauwelijks worden afgeschermd door de zich vormende carbonylgroep en zal daarom zeer snel worden geprotoneerd door de oplosmiddelmolekulen, die zich bij voorkeur rond de polaire

carbonylfunctie bevinden. Gezien de stereospecificiteit van de reactie is dit proces vermoedelijk diffusie gecontroleerd (mechanisme 1). Het stereochemische resultaat is *retentie* van configuratie.

In minder gespannen systemen is de totale spannings-energie niet groot genoeg om het carbanion volledig te scheiden van de carbonylfunctie, waardoor een homokonjugatieve stabilisatie mogelijk is (mechanisme 2). Protonering van het carbanion, waarvan nu de *endo*-zijde wordt afgeschermd door de zich vormende carbonylgroep, zal bij voorkeur vanaf de *exo*-zijde plaatsvinden. Het resultaat zal voornamelijk *inversie* van configuratie zijn.

Omtrent het omgekeerde proces, namelijk de homo-enolisatie, kan op grond van bovenstaande argumentatie ook een voorspelling worden gedaan over de homokonjugatieve stabilisatie van een carbanion door een zich op de β - of γ -positie bevindende carbonylfunctie. Uitgaande van het halfkooiketon afgeleid van het homokuneeaan bijvoorbeeld, zal D-uitwisseling aan het C_2 -koolstofatoom een uitermate moeilijk proces zijn, omdat er nauwelijks homokonjugatieve stabilisatie mogelijk zal zijn vanwege de hoge spannings-energie in het homo-enolaation. Daarentegen zal men voor het overeenkomstige keton afgeleid van het triaxaan onder mildere omstandigheden H/D uitwisseling op de β -positie ten opzichte van de carbonylfunctie kunnen verwachten. Met het triaxaansysteem zijn helaas geen H/D uitwisselings-experimenten uitgevoerd die deze stellingname zouden kunnen bevestigen. In het camphenilon 166^{18,19} werd onder invloed van kalium-*tert*.butoxide in *tert*.butylalcohol bij 185°C een H/D uitwisseling aan het β -koolstofatoom bewerkstelligd, die, zoals is aangegeven in Schema 3.13, verloopt via een intermediair homo-enolaatanion 167.

Pogingen onzerzijds om homo-enolisatie te bewerkstelligen in het halfkooiketon 125 onder dezelfde omstandigheden als beschreven voor het camphenilon 166 hadden geen succes, omdat het halfkooiketon 125 onder deze omstandighe-



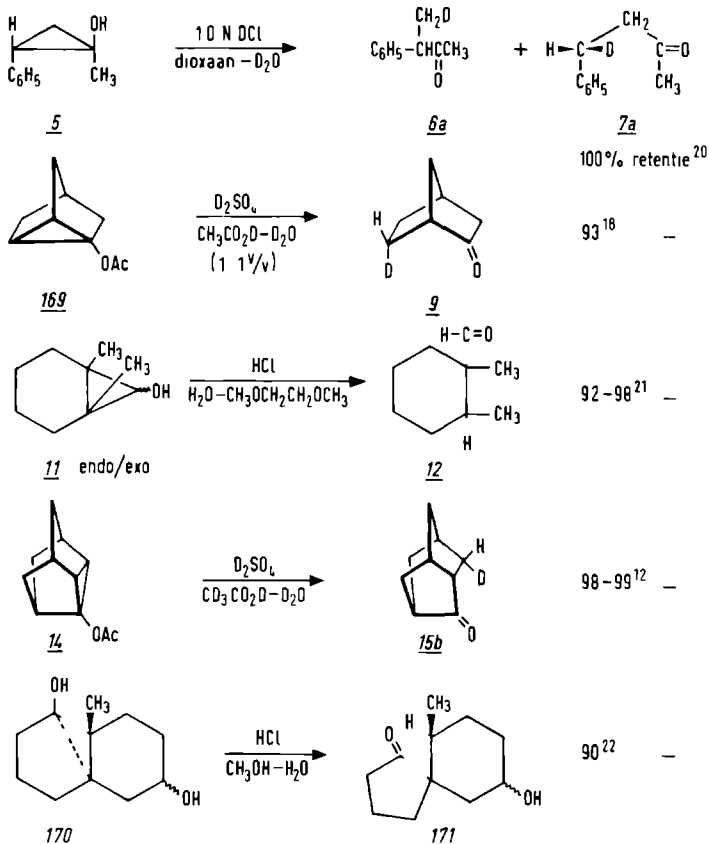
den niet stabiel bleek en een complex mengsel van produkten opleverde. Homo-enolisatie experimenten in halfkooiketonen afgeleid van homokubaan en 1,3-bishomokubaan geven ook aanleiding tot verdere degradatie van het polycyclische systeem, zodat ook hier geen verdere bestudering van het homo-enolisatie/homoketonisatie fenomeen mogelijk is.

Samenvattend kunnen we stellen dat het stereochemisch verloop van de base gekatalyserde homoketonisatie van gespannen polycyclische alcoholen wordt bepaald door het al of niet mogelijk zijn van homokonjugatieve stabilisatie van het zich vormende carbanion tijdens de verbreking van de C-C binding in het homo-enolaatanion. Effectieve homokonjugatieve stabilisatie kan alleen worden verwacht in die gevallen, waarin de spanningsenergie die samenhangt met de C-C binding die gedurende het homoketonisatieproces wordt verbroken, een overlap van het carbanionisch centrum met de carbonylkoolstof toelaat.

3.4. DE DOOR ZUUR GEINDUCEERDE HOMOKETONISATIE VAN

1-BROOM-4-ACETOXYHOMOKUNCAAN-9-ON ETHYLEENKETAAL 87⁹.

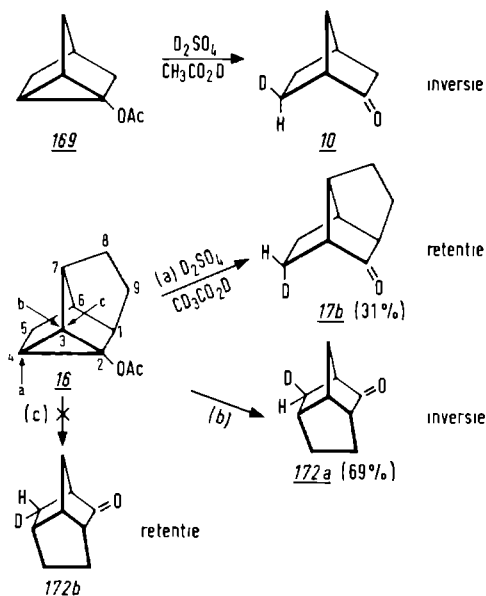
In zure media vindt de cyclopropanolringopening, zowel in monocyclische als in polycyclische verbindingen, voornamelijk plaats met *retentie* van configuratie. Dit stereochemisch verloop, *retentie* van configuratie, wordt als een algemeen kenmerk beschouwd van de SE_2 reactie. In de Schema's 3.14 en 3.15 zijn de substraten weergegeven die in het kader van de zuur gekatalyserde homoketonisatie zijn onderzocht.



Recent is evenwel door Nickon en medewerkers^{12,23} aangetoond, dat sterische factoren en oplosmiddeleffekten een rol kunnen spelen bij de cyclopropanolringopening in polycyclische systemen. In het nortricylaansysteem (Schema 3.15) bleek, dat de stereochemie van de reactie veranderde van volledige *retentie* (zie Schema 3.14) naar volledige *inversie* van configuratie, wanneer de hoeveelheid water die in het oplosmiddelsysteem aanwezig was, afnam. Dit dramatische effect van water op de stereochemie van de ringopening werd echter niet gevonden voor het triaxaan 14 en het deltacyclaan 16, die structureel gezien grote ver-

wantschap vertonen met het nortricyclaansysteem 169. Hieruit blijkt dat de invloed van water op de stereochemie van de cyclopropanolringopening geen algemeen verschijnsel is van de zuur gekatalyseerde homoketonisatie in dit type verbindingen. Een verklaring voor het optreden van *inversie* van configuratie in 169 bij afwezigheid van water is tot nu toe nog niet gegeven.

SCHEMA 3 15



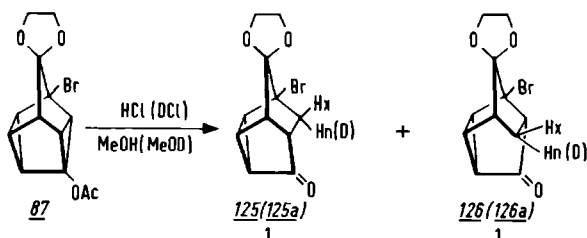
Sterische factoren bleken een grote rol te spelen bij de zuur gekatalyseerde homoketonisatie van 2-acetoxycycloa 16. Hierbij werden twee produkten geïsoleerd, namelijk *endo*-d-brexiaan-2-on 17b en *exo*-d-brendaan-2-on 172a. Het optreden van *retentie* van configuratie in 17b, als gevolg van de aanval van het protondonerend oplosmiddel op de C_4 -positie in 16, past in het algemene beeld van de zuur gekatalyseerde homoketonisatie. Echter de aanval van het protondonerend oplosmiddel op de C_3 -positie in 16 vindt uitsluitend plaats vanaf de *exo*-zijde (b) met als resultaat *inversie* van configuratie. Het is waarschijnlijk,

dat de C₈-C₉ brug de aanval van het protondonerend oplosmiddel vanaf de *endo*-zijde (c) blokkeert.

Zoals in de voorafgaande paragraaf is uiteengezet, speelt de totale kooispanning een grote rol bij het stereochemisch verloop van de base geïnduceerde homoketonisatie. Om nu na te gaan of de spanning ook invloed heeft op het stereochemisch verloop van de zuur gekatalyseerde homoketonisatie in polycyclische systemen, werd deze reactie eveneens voor het homokune aansysteem onderzocht.

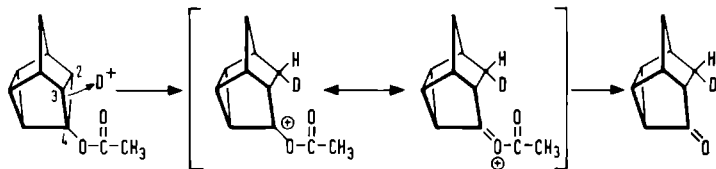
Behandeling van het acetaat 87 met zoutzuur in methanol bij kamertemperatuur gaf een 1:1 mengsel van de halfkooiketonen 125 en 126 (Schema 3.16).

SCHEMA 3 16



De stereochemie van deze SE₂ reactie werd vastgesteld door de reactie uit te voeren met gedeutereerd zoutzuur in O-deuteromethanol. Een mengsel van de monogedeutereerde halfkooiketonen 125a en 126a werd verkregen. NMR-analyse toonde aan, dat het deuterium uitsluitend in de *endo*-posities was ingebouwd. De zuur gekatalyseerde homoketonisatie van het acetaat 87 vindt dus plaats met volledige *retentie* van configuratie. Dit resultaat past volledig in het algemene beeld van de SE₂ reactie in cyclopropanolen²⁰ en kan formeel worden voorgesteld door een mechanisme, zoals dat in Schema 3.17 is weergegeven. Verbreking van de C₂-C₄ binding (of de equivalente binding C₃-C₄) door D⁺, geeft in eerste instantie een door resonantie gestabiliseerd kation, dat met het oplosmiddel reageert tot het kooigeketon.

SCHEMA 3 17



De algemene opmerkingen gemaakt in § 2.3. gelden ook voor de experimenten die hier worden beschreven.

Ringopening van het homokuneylacetaat 87 met NaOMe in MeOH.

NaOMe (0.5 g, 9.2 mmol) werd toegevoegd aan een oplossing van het acetaat 87 (1.0 g, 3.2 mmol) in MeOH (25 ml). Na 1 uur roeren bij kamertemperatuur werd verdund met water en met ether geëxtraheerd. De etherlaag werd gedroogd (MgSO_4) en ingedampt, waarbij een kristallijn mengsel van 125 en 126 (0.75 g, 86%) werd verkregen. Het mengsel werd opgelost in tolueen en gechromatografeerd over "Kieselgel H nach Stahl" (Merck type 60). Elutie met tolueen/ CHCl_3 (1:5) gaf een gedeeltelijke scheiding, waarbij eerst 126 en vervolgens 125 werd geïsoleerd. Kristallisatie uit tetra (3x) leverde analytisch zuivere produkten op. *8-Broomtetracyclo* [4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}]nonaan-5,9-dion 9-ethyleenketaal 125, smpt. 129-131°; IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3070, 3035 (cyclopropyl C-H), 1730 (C=O) cm^{-1} ; NMR (C_6D_6) δ 3.20-4.00 (m, 4H, ketaalprotonen), 2.20-2.80 (m, 1H, H_x), 1.43-2.33 (m, 5H), 1.78 (d, $J_{\text{H}_n\text{H}_x} \sim 11$ Hz, 1H, H_n); NMR (CDCl_3) δ 3.93-4.42 (m, 4H, ethyleen-ketaalprotonen), 2.55-2.84 (m, 2H, H_x en H_1), 2.22-2.55 (m, 3H, $\text{H}_2\text{H}_3\text{H}_4$), 1.85-2.15 (2H, m voor H_6 , d voor H_n bij 1.98, $J_{\text{H}_n\text{H}_x} \sim 11$ Hz); m/e 270, 272 (M^+ , 1Br). Analyse, gevonden: C, 48.38; H, 4.06; Br, 29.63; berekend voor $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrO}_3$: C, 48.73; H, 4.09; Br, 29.48%.

1-Broomtetracyclo [4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}]nonaan-5,9-dion 9-ethyleenketaal 126, smpt. 155-156°; IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3080, 3070 (cyclopropyl C-H), 1725 (C=O) cm^{-1} ; NMR (C_6D_6) δ 3.20-4.00 (m, 4H, ethyleen-ketaalprotonen), 2.47-2.87 (m, 2H, H_6 en H_8), 1.90-2.47 (m, 1H, H_x), 1.30-1.90 (m, 3H, $\text{H}_2\text{H}_3\text{H}_4$), 1.20 (d, $J_{\text{H}_n\text{H}_x} \sim 11$ Hz, 1H, H_n); NMR (CDCl_3) δ 3.89-4.44 (m, 4H, ethyleenketaalprotonen), 2.77-3.00 (m, 1H, H_8), 2.29-2.70 (m, 2H, H_x en H_6), 2.04-2.24 (m, 3H, $\text{H}_2\text{H}_3\text{H}_4$), 1.54 (d, $J_{\text{H}_n\text{H}_x} \sim 11$ Hz, 1H, H_n);

m/e 270, 272 (M^+ , 1Br). Analyse, gevonden: C, 48.53; H, 4.05; Br, 29.68; berekend voor $C_{11}H_{11}BrO_3$: C, 48.73; H, 4.09, Br, 29.48%. De verhouding van 125 en 126 (4:1) kon rechtstreeks worden bepaald uit de integraal verhouding van de signalen bij δ 1.98 (H_n van 125) en δ 1.54 (H_n van 126).

8-Broom-7-endo-deuteriotetracyclo[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}]nonaan-5,9-dion 9-ethyleenketaal 125a en *1-broom-7-endo-deuteriotetracyclo[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}]nonaan-5,9-dion 9-ethyleenketaal* 126a werden op dezelfde wijze bereid als 125 en 126, waarbij MeOD werd gebruikt in plaats van MeOH. Keton 125a, smpt. 130.5-132°; IR ν_{\max}^{KBr} 3070, 3030 (cyclopropyl C-H), 1725 (C=O) cm^{-1} ; NMR (C_6D_6) δ 3.20-4.00 (m, 4H, ethyleenketaalprotonen), 2.52 (d, $J_{H_X H_6} \sim 8$ Hz, 1H, H_X), 1.70-2.30 (m, 4H), 1.30-1.70 (m, 1H, H_6); NMR ($CDCl_3$) δ 3.93-4.44 (m, 4H, ethyleenketaalprotonen), 2.48-2.84 (m, 2H, H_X en H_1), 2.26-2.48 (m, 3H, $H_2 H_3 H_4$), 1.91-2.15 (m, 1H, H_6); m/e 271, 273 (M^+ , 1Br). Analyse, gevonden: C, 48.73; H, 3.75; Br, 29.80; berekend voor $C_{11}H_{10}DBrO_3$: C, 48.55; H, 3.70; Br, 29.37%. Keton 126a, smpt. 155-157°; NMR ($CDCl_3$) δ 3.83-4.47 (m, 4H, ethyleenketaalprotonen), 2.60-3.00 (m, 1H, H_8), 2.30-2.60 (m, 2H, H_X en H_6), 1.93-2.23 (m, 3H, $H_2 H_3 H_4$); m/e 271, 273 (M^+ , 1Br).

8-Broom-8-endo-hydroxytetracyclo[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}]nonaan-9-on ethyleenketaal 148. Een oplossing van het keton 125 (1.0 g, 3.7 mmol) in absolute ether (25 ml) werd toegevoegd aan een oplossing van $LiAlH_4$ (0.3 g, 7.9 mmol) in absolute ether (25 ml). Na 3 uur koken werd het mengsel voorzichtig verdund met water en vervolgens geëxtraheerd met ether. De etherlaag werd gedroogd ($MgSO_4$) en ingedampt, waarbij de alcohol 148 (0.9 g) in 89% opbrengst werd verkregen. Kristallisatie uit $CHCl_3$ /pet.ether 60-80° gaf een analytisch zuiver produkt, smpt. 93-94°; IR ν_{\max}^{KBr} 3300 (OH), 3060 (cyclopropyl C-H) cm^{-1} ; NMR ($CDCl_3$) δ 4.44 (m, 1H, H_5), 3.80-4.34 (m, 4H, ethyleenketaalprotonen), 3.18 (breed s,

1H, OH), 1.52-2.40 (m, 7H); m/e 272, 274 (M^+ , 1Br). Analyse, gevonden: C, 48.09; H, 4.84; berekend voor $C_{11}H_{13}BrO_3$: C, 48.38; H, 4.80%.

8-Broom-7-endo-deuterio-5-endo-hydroxytetracyclo [4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}]nonaan-9-on ethyleenketaal 148a werd op dezelfde wijze bereid als 148, waarbij het monogedeutereerde keton 125a als uitgangsstof werd gebruikt. Kristallisatie uit $CHCl_3$ /pet.ether 60-80° gaf een analytisch zuiver produkt, smpt. 92-94°; IR ν_{\max}^{KBr} 3300 (OH), 3060 (cyclopropyl C-H) cm^{-1} ; NMR ($CDCl_3$) δ 4.46 (breed s, 1H, H_5), 3.82-4.34 (m, 4H, ethyleenketaalprotonen), 2.74 (d, $J_{H_5,OH} \sim 3$ Hz, 1H, OH), 1.52-2.32 (m, 6H); m/e 273, 275 (M^+ , 1Br).

1-Broom-5-endo-hydroxytetracyclo [4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}]nonaan-9-on ethyleenketaal 149 werd op dezelfde wijze bereid als 148, waarbij het keton 126 als uitgangsprодукт werd gebruikt. Opbrengst 90%. Kristallisatie uit $CHCl_3$ /pet.ether 60-80° gevolgd door sublimatie (5 mm/80°) leverde een analytisch zuiver produkt op, smpt. 99-100°; IR ν_{\max}^{KBr} 3250 (OH), 3050 (cyclopropyl C-H) cm^{-1} ; NMR ($CDCl_3$) δ 4.70 (d, $J_{H_5H_6} \sim 6$ Hz, 1H, H_5), 3.78-4.30 (m, 4H, ethyleenketaalprotonen), 2.78 (breed s, 1H, OH), 1.26-2.40 (m, 7H); m/e 272, 274 (M^+ , 1Br). Analyse, gevonden: C, 48.21; H, 4.85; Br, 29.60; berekend voor $C_{11}H_{13}BrO_3$: C, 48.38; H, 4.80; Br, 29.26%.

5-Endo-hydroxytetracyclo [4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}]nonaan-9-on ethyleenketaal 150. Kleine stukjes lithiummetaal (0.144 g, 20.9 mmol) werden langzaam toegevoegd aan een mengsel van de alcohol 148 (0.944 g, 3.46 mmol), *t*-BuOH (0.615 g, 8.3 mmol) en absolute THF (25 ml) (H_2 atmosfeer). Na 30 uur koken werd water toegevoegd om de overmaat lithium te vernietigen. Het mengsel werd vervolgens geëxtraheerd met chloroform, gewassen met water en gedroogd ($MgSO_4$). Afdampen van het oplosmiddel leverde een kristallijne verbinding op (0.62 g, 92%). Kristallisatie uit $CHCl_3$ /pet.ether 60-80°

(2x) gaf een analytisch zuiver produkt, smpt. $99-101^{\circ}$; IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3280 (OH), 3080, 3060, 3030 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) δ 4.44 (breed s, 1H, H_5), 3.82 (s, 4H, ethyleenketaalprotonen), 2.22 (breed s, 1H, OH), 1.18-2.16 (m, 7H), 1.66 (d, $J_{\text{H}_n\text{H}_x} \sim 11$ Hz, 1H, H_n); m/e 194 (M^+). Analyse, gevonden: C, 67.72; H, 7.18; berekend voor $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$: C, 68.02; H, 7.27%. Deze alcohol 150 werd ook verkregen uitgaande van de alcohol 149 op dezelfde wijze, zoals is beschreven voor de alcohol 148.

7-Endo-deuterio-5-endo-hydroxytetracyclo[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}]nonaan-9-on ethyleenketaal 150a werd op dezelfde wijze bereid als 150, waarbij de monogedeutereerde alcohol 148a als uitgangsubstantie werd gebruikt. Kristallisatie uit CHCl_3 /pet.ether $60-80^{\circ}$ gaf een analytisch zuiver produkt, smpt. $98.5-101^{\circ}$; IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3420 (OH), 3050 (cyclopropyl C-H) cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) δ 4.56 (breed s, 1H, H_5), 3.97 (s, 4H, ethyleenketaalprotonen), 2.86 (s, 1H, OH), 1.26-2.44 (m, 7H); m/e 195 (M^+).

Tetracyclo[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}]nonaan-5,9-dion 9-ethyleenketaal 151. NaOMe (0.24 g, 4.4 mmol) werd toegevoegd aan een oplossing van het acetaat 114 (0.36 g, 1.5 mmol) in MeOH (25 ml). Na 1 uur roeren bij kamertemperatuur werd water toegevoegd en geëxtraheerd met ether. De etherlaag werd gewassen met water en gedroogd (MgSO_4). Afdampen van de ether leverde een gele olie op die langzaam uitkristalliseerde (0.18 g, 61%). Een analytisch zuiver produkt werd verkregen na kristallisatie uit CCl_4 /pet.ether $60-80^{\circ}$, smpt. $73-74^{\circ}$; IR ν 3050 (cyclopropyl C-H), 1720 (C=O) cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) δ 3.86 (smal m, 4H, ethyleenketaalprotonen), 1.74-2.64 (m, 7H), 1.46 (d, $J_{\text{H}_n\text{H}_x} \sim 10$ Hz, 1H, H_n); m/e 192 (M^+).

7-Endo-deuteriotetracyclo[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}]nonaan-5,9-dion 9-ethyleenketaal 151a werd op dezelfde wijze bereid als 151,

waarbij MeOD werd gebruikt in plaats van MeOH. Een analytisch zuiver produkt werd verkregen na preparatieve dunnelaag chromatografie (0.5 mm SiO₂, toluen/MeOH 8:1), smpt. 71-72°; IR ν (CCl₄) 3050 (cyclopropyl C-H), 1730 (C=O) cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 3.96 (m, 4H, ethyleenketaalprotonen), 1.86-2.74 (m, 7H); m/e 193 (M⁺).

5-Endo-hydroxytetracyclo[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}]nonaan-9-on ethyleenketaal 150. Een oplossing van het keton 151 (126 mg, 0.7 mmol) in absolute ether (25 ml) werd toegevoegd aan een suspensie van LiAlH₄ (100 mg, 2.6 mmol) in absolute ether (15 ml). Na 30 min. roeren bij kamertemperatuur werd het mengsel verdund met water en geëxtraheerd met ether. De etherlaag werd gedroogd (MgSO₄) en ingedampt, waarbij de alcohol 150 in 80% opbrengst werd verkregen. Kristallisatie uit CHCl₃/pet.ether 60-80° gaf een analytisch zuiver produkt, smpt. 99-101°. De spektrale- en fysische gegevens waren identiek aan die van de alcohol 150, bereid via homoketonisatie van het acetaat 87, gevolgd door reductie van 125 en debromering van 148.

7-Endo-deuterio-5-endo-hydroxytetracyclo[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}]nonaan-9-on ethyleenketaal 150a werd op analoge wijze bereid als hierboven beschreven voor de alcohol 150, waarbij als uitgangsprодукт het monogedeutereerde keton 151a werd gebruikt. De spektrale- en fysische gegevens waren identiek aan die van de alcohol 150a, bereid via homoketonisatie van het acetaat 87 in MeOD, gevolgd door reductie van 125a en debromering van 148a.

5-Endo-hydroxytetracyclo[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}]nonaan 156. NaOMe (285 mg, 5.3 mmol) werd toegevoegd aan een oplossing van het acetaat 121 (460 mg, 1.8 mmol) in MeOH (25 ml). Na 5 min. roeren bij kamertemperatuur werd verdund met water en geëxtraheerd met ether. De etherlaag werd gedroogd (MgSO₄) en ingedampt, waarbij een heldere olie (100%) werd

verkregen, die vast werd na behandeling met pentaan (3x), smpt. 61-65°. Spektrale gegevens van het mengsel 152 en 153: IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3060 (cyclopropyl C-H), 1730 (C=O) cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) δ 1.90-3.10 (komplex patroon), 1.72 (d, $J \sim 12$ Hz, 1H); m/e 212, 214 (M^+ , 1Br). Een oplossing van het mengsel 152 en 153 (274 mg, 1.3 mmol) in absolute THF (15 ml) werd toegevoegd aan een suspensie van $\text{LiAlH}(\text{O}t\text{-Bu})_3$ (350 mg, 1.4 mmol) in absolute THF (10 ml). Na 5 uur roeren bij kamertemperatuur werd water toegevoegd en het mengsel geëxtraheerd met ether. De etherlaag werd gewassen met water, gedroogd (MgSO_4) en ingedampt, waarbij een mengsel van de endo-alcoholen 154 en 155 als een heldere olie werd verkregen (251 mg, 90%). Spektrale gegevens van het mengsel 154 en 155: IR ν 3340 (OH), 3030 (cyclopropyl C-H) cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) δ 4.88 (d van m, $J_{\text{H}_5\text{H}_6} \sim 5.5$ Hz, 1H, H_5 van de alcohol 155), 4.60 (d van d, $J_{1\text{H}_5\text{H}_6} \sim 5.5$ Hz, $J_2 \sim 2$ Hz, 1H, H_5 van de alcohol 154), 3.40 (s, 1H, OH), 1.44-2.62 (komplex patroon). Uit de integraal verhouding van de signalen bij δ 4.88 (H_5 van 155) en δ 4.60 (H_5 van 154) werd de verhouding van de alcoholen 155 en 154 bepaald; 1(155):4(154) Kleine stukjes lithiummetaal (77 mg, 11.2 mmol) werden langzaam toegevoegd aan een mengsel van de alcoholen 154 en 155 (236 mg, 1.1 mmol), *t*-BuOH (162.8 mg, 2.2 mmol) en absolute THF (10 ml) (N_2 atmosfeer). Na 4 dagen koken was de debromering bijna volledig. Water werd druppelsgewijs toegevoegd om de overmaat lithium te vernietigen. Het mengsel werd vervolgens geëxtraheerd met ether, gewassen met water en gedroogd (MgSO_4). Afdampen van de ether leverde een half vaste verbinding op. Na 3 sublimaties werd de nagenoeg zuivere alcohol 156 verkregen (120 mg, 80%). Een analytisch zuiver produkt werd verkregen na preparatieve GLC (6 ft 10% SE30 chrom. W60-80), smot. 142-144° (gesloten capillair) (lit.¹¹ 141-143°); IR ν (CCl_4) 3620 (OH), 3030 (cyclopropyl C-H) cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) δ 4.55 (d, $J_{\text{H}_5\text{H}_6} \sim 6$ Hz, 1H, H_5), 2.19 (s, 1H, OH), 1.28-2.46 (m, 9H), 0.95 (m, 1H, H_x); m/e 136 (M^+).

7-Endo-deuterio-5-endo-hydroxytetracyclo[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}]nonaan 156a werd op dezelfde wijze bereid als 156, waarbij MeOD in plaats van MeOH werd gebruikt voor de homoketonisatie van het acetaat 121. Smot. 142-145^o (gesloten capillair); IR ν 3320 (OH), 3030 (cyclopropyl C-H) cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 4.55 (d, J_{H₅H₆} \sim 6 Hz, 1H, H₅), 1.18-2.64 (m, 8H + OH), 0.93 (d, J_{H_XH₆} \sim 8 Hz, 1H, H_X); m/e 137 (M⁺).

Ringopening van het homokuneylacetaat 87 met zoutzuur in MeOH. Aan een oplossing van het acetaat 87 (576 mg, 1.8 mmol) in MeOH (30 ml) werd gekoncentreerd zoutzuur (1 ml) toegevoegd. Na 4 uur roeren bij kamertemperatuur werd verdund met water en geëxtraheerd met ether. De etherlaag werd gedroogd (MgSO₄) en ingedampt, waarbij een kristallijn mengsel van 125 en 126 (1:1) in kwantitatieve opbrengst werd verkregen. Tijdens de reactie ontstond een wit neerslag dat nagenoeg zuiver keton 126 bleek te zijn.

Ringopening van het homokuneylacetaat 87 met gedeutereerd zoutzuur in MeOD. Het acetaat 87 werd behandeld met gedeutereerd zoutzuur (37%) (d min. 99%) in MeOD op dezelfde wijze zoals hierboven is beschreven voor de reactie van 87 met zoutzuur in MeOH. Een kristallijn mengsel van 125a en 126a werd hierbij verkregen in 82% opbrengst.

3.6. REFERENTIES

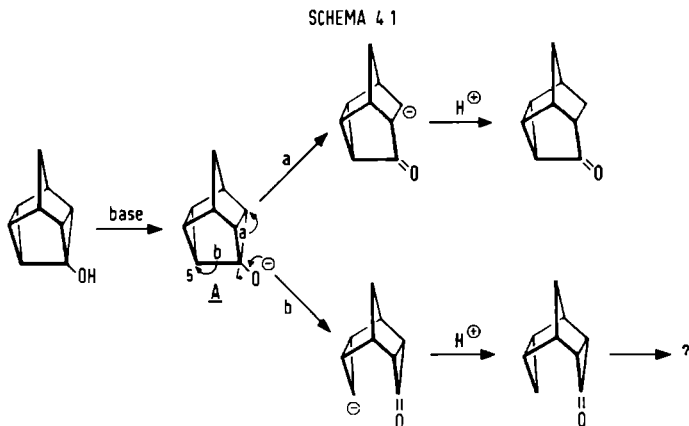
1. A. Nickon, J.H. Hammons, J.L. Lambert en R.O. Williams, J. Amer. Chem. Soc. 85, 3713 (1963); A. Nickon en J.L. Lambert, J. Amer. Chem. Soc. 88, 1905 (1966).
2. A. Streitwieser, "Molecular Orbital Theory for Organic Chemists", John Wiley Inc., New York 1961.
3. E.S. Gould, "Mechanism and Structure in Organic Chemistry", Henry Holt and Co., New York 1959, hoofdstuk 10.

4. N.B.M. Arts, A.J.H. Klunder en B. Zwanenburg, Tetrahedron Lett. 2359 (1976).
5. A.J.H. Klunder en B. Zwanenburg, Tetrahedron 29, 1683 (1973).
6. R. Howe en S. Winstein, J. Amer. Chem. Soc. 87, 915 (1965).
7. J.W.M. de Boer, proefschrift 1977, Universiteit Nijmegen.
8. Persoonlijke mededeling J.W.M. de Boer.
9. N.B.M. Arts, A.J.H. Klunder en B. Zwanenburg, Tetrahedron 34, 1271 (1978).
10. A. Nickon, H. Kwasnik, T. Swartz, R.O. Williams en J.B. DiGiorgio, J. Amer. Chem. Soc. 87, 1615 (1965).
11. T. Sasaki, S. Eguchi, F. Hibi en O. Hiroaki, J. Org. Chem. 40, 845 (1975).
12. A. Nickon, D.F. Covey, G.D. Pandit en J.J. Frank, Tetrahedron Lett. 3681 (1975).
13. B. Deppisch, H. Guth, H. Musso en E. Osawa, Chem. Ber. 109, 2956 (1976).
14. E.M. Engler, J.D. Andose en P.v.R. Schleyer, J. Amer. Chem. Soc. 95, 8005 (1973).
15. L.A. Paquette, Accounts Chem. Res. 4, 280 (1971).
16. R.D. Miller en D.L. Dolce, Tetrahedron Lett. 1023 (1977).
17. A.J.H. Klunder en B. Zwanenburg, ibid. 1721 (1971).
18. A. Nickon, J.L. Lambert, R.O. Williams en N.H. Werkstiuk, J. Amer. Chem. Soc. 88, 3354 (1966).
19. A. Nickon en J.L. Lambert, J. Amer. Chem. Soc. 88, 1905 (1966).
20. C.H. DePuy, F.W. Breitbeil en K.R. DeBruin, J. Amer. Chem. Soc. 88, 3347 (1966).
21. P.S. Wharton en T.I. Bair, J. Org. Chem. 31, 2480 (1966).
22. W. Reusch, K. Grimm, J.E. Karoqlan, J. Martin, K.P. Subrahmanian, P.S. Venkataramani en J.D. Yordy, J. Amer. Chem. Soc. 99, 1958 (1977).
23. A. Nickon, J.J. Frank, D.F. Covey en Y-i Lin, J. Amer. Chem. Soc. 96, 7574 (1974).

Synthese en homoketonisatie van 5-gesubstitueerde homokuneyl-4-acetaten

4.1. INLEIDING

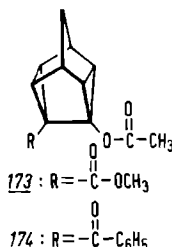
De homoketonisatie van homokuneylalcoholen geeft een preferentiële splitsing van de cyclopropaanring te zien (zie Hoofdstuk 3). Deze voorkeur wordt voornamelijk bepaald door het verschil in bindingsenergie tussen de bindingen a en b in de structuur A (Schema 4.1). Het mechanisme van deze kooiopening kan formeel worden voorgesteld als een twee-staps proces (vgl. Schema 3.9, Hoofdstuk 3).



Aangenomen wordt, dat er een carbanion of carbanionachtig deeltje als intermediair optreedt, dat vervolgens in een snelle stap wordt geprotoneerd. Dit mechanisme houdt in dat de regiochemie van de kooiopening in principe zou kunnen worden beïnvloed door de relatieve stabiliteit van de respektievelijke carbanionen te veranderen, bijvoorbeeld door het aanbrengen van een anion stabiliserende substituent op de C_5 -positie. Door de aanhechting van een dergelijke substituent kan de negatieve lading in de overgangstoe-

stand van de splitsing van binding b beter worden geaccommo-
deerd, waardoor de balans van voorkeur van kooiopening zou
kunnen verschuiven van a naar b. De eventuele invloed van
een substituent op de C₅-positie wordt een nabuurgroep-effekt
genoemd. Teneinde dit effect te bestuderen, werden een
tweetal 5-gesubstitueerde homokuneyl-4-acetaten gesyntheti-
seerd, namelijk 173 (R = -CO₂CH₃) en 174 (R = -COC₆H₅)
(Fig. 4.1), en werd de base gekatalyseerde homoketonisatie
van deze verbindingen onderzocht.

FIG. 4.1

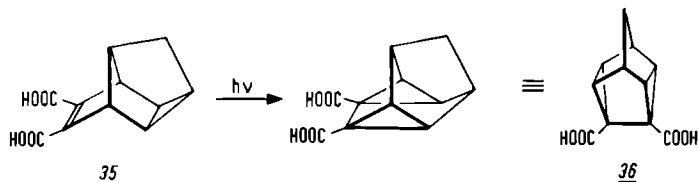


4.2. RESULTATEN

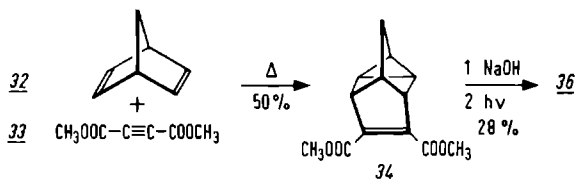
4.2.1. Synthese van 4-acetoxy-5-carbomethoxyhomokuneeaan 173 en 4-acetoxy-5-benzoylhomokuneeaan 174.

Ten tijde van het begin van dit onderzoek waren slechts
een viertal 4,5-digesubstitueerde homokuneeaanverbindingen
in de literatuur beschreven. Door Wenkert¹ was in 1966 reeds
het 4,5-homokuneeandicarbonzuur 36 gesynthetiseerd via een
fotochemische valentie-isomerisatie van het tetracyclo
[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,7}]non-8-een 35 (deltacycleen) (Schema 4.2).
Bestraling van het dicarbonzuur 35 gaf in 33% opbrengst
het pentacyclo[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}.0^{5,7}]nonaan 4,5-dicarbonzuur
36. Hoewel de totaalopbrengst aan dizuur 36 uitgaande van
norbomadien 32 en dimethylacetyleneendicarboxylaat 33
(Schema 4.3) slechts 14% bedroeg, is deze route aantrekke-
lijk voor de bereiding van het homokuneeaanstelsel vanwege

SCHEMA 4 2



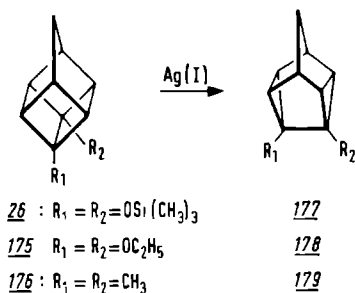
SCHEMA 4 3



de eenvoud van de reacties en de verkrijgbaarheid van de uitgangsverbindingen. Uitgaande van dit dicarbonzuur kunnen in principe door groeptransformatiereacties de gewenste acetaten 173 en 174 worden gesynthetiseerd.

Bijna 10 jaar later werden door Paquette en medewerkers² de homokuneeenderivaten 177, 178 en 179 gesynthetiseerd via een zilver(I) gekatalyseerde isomerisatie van de overeenkomstige homokubaanverbindingen 26 respectievelijk 175 en 176 (Schema 4.4). Deze methode voor de bereiding

SCHEMA 4 4

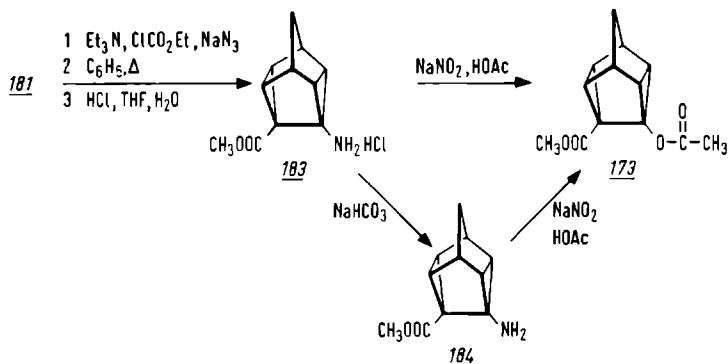
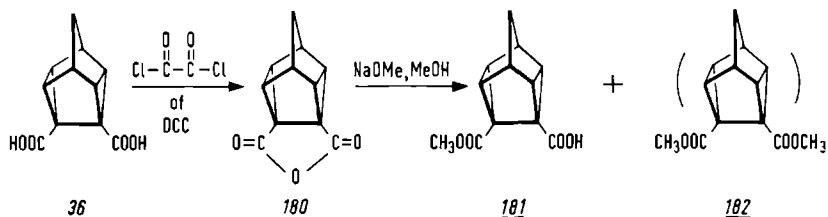


van 4,5-digesubstitueerde homokuneeenderivaten wordt even-

wel duidelijk gelimiteerd door het feit, dat de benodigde 4,5-digesubstitueerde homokubaanverbindingen moeilijk toegankelijk zijn. Het leek daarom het meest zinvol de synthese van de acetaten 173 en 174 te benaderen vanuit het volgens de methode van Wenkert^{1,3} te bereiden dicarbonzuur 36.

De bereiding van het 4-acetoxy-5-carbomethoxypentacyclo[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}.0^{5,7}]nonaan 173 is samengevat in Schema 4.5.

SCHEMA 4.5



Een equimolair mengsel van norbornadien 32 en dimethylacetyleneedicarboxylaat 33 (Schema 4.3) gaf na 12 uur koken het homo-Diels-Alder adduukt 34. De zuivering van 34 door middel van vakuümdistillatie volgens Schrauzer en Glockner⁴ gaf slechts in 32% opbrengst het adduukt 34. Deze lage opbrengst werd veroorzaakt doordat de vereiste lage druk (10^{-4} mm) bij de destillatie niet kon worden bereikt en de noodzakelijke temperatuursverhoging ($>160^\circ$) aanleiding

gaf tot de vorming van ontledingsprodukten. De opbrengst kon aanzienlijk worden verhoogd (58%) door het ruwe produkt niet te destilleren, doch het reaktiemengsel direkt na de reaktie af te koelen. Het addukt 34 kristalliseerde daarbij langzaam uit en bleek voldoende zuiver te zijn voor verdere omzetting. Behandeling van 34 met een 25%-ige natriumhydroxide oplossing gaf in 90% opbrengst het dicarbonzuur 35.

Door Wenkert en medewerkers¹ werd de bestraling van het dizuur 35 (λ_{max} 257 m μ) uitgevoerd met een "medium pressure" 100W kwiklamp. Een 1.2%-ige oplossing van dit zuur in THF-ether (3:7) gaf na bestralen een mengsel van produkten waaruit het dicarbonzuur 36 in 33% opbrengst kon worden geïsoleerd. Freeman en Balls⁵ verkregen het dicarbonzuur 36 in 63% opbrengst bij bestraling van een verzadigde oplossing van 35 in droge ether in een Rayonet RPR (stralingsbron niet vermeld). De fotochemische cyclisatie van 35 werd uitgevoerd volgens deze laatste methode in een Rayonet RPR-100, uitgerust met 254 nm lampen. Echter, het dicarbonzuur 36 werd slechts in een opbrengst van circa 20% geïsoleerd. Het beste resultaat (39%) werd verkregen wanneer de bestraling werd uitgevoerd met een 1.2%-ige oplossing van het dizuur 35 in THF-ether (1:4).

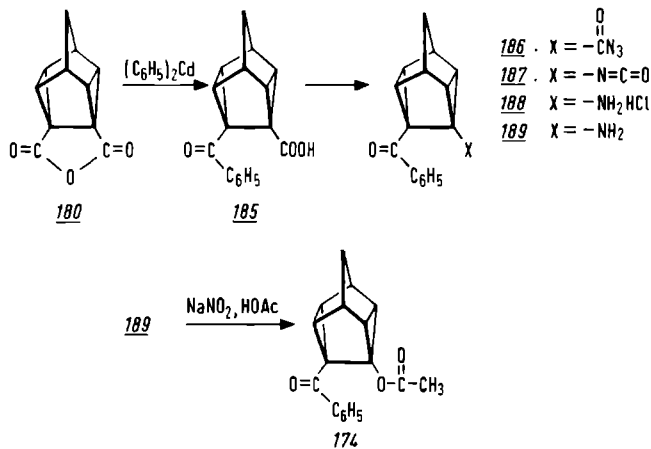
Het anhydride 180 werd in kwantitatieve opbrengst bereid door dehydratacie van het dizuur 36 met oxalylchloride of N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC). Behandeling van het anhydride 180 met absolute methanol en een katalytische hoeveelheid natriummethoxide gaf na 2 uur roeren bij kamertemperatuur in 80% opbrengst de halfester 181. Bij langere reaktieduur werd ook de diester 182 gevormd. Het mengsel van de halfester 181 en de diester 182 kon worden gescheiden met behulp van kolomchromatografie over silicagel/CHCl₃. De structuur van de halfester 181 werd bevestigd met behulp van het IR-, NMR- en massaspektrum, en een korrekte elementanalyse.

Op analoge wijze als beschreven voor het aminehydrochloride 97 (zie Hoofdstuk 2), werd het carbonzuur 181 via

een Curtiusomlegging omgezet in het aminehydrochloride 183, dat in een opbrengst van 69% werd verkregen.

De deaminering van het aminehydrochloride 183 werd uitgevoerd met natriumnitriet in azijnzuur. Bij deze reactie werd een complex mengsel gevormd van tenminste zeven produkten (GLC). De deaminering van het vrije amine 184 gaf een beter resultaat. Hoewel uit een gaschromatogram bleek dat een mengsel was gevormd van vijf produkten, was toch aanzienlijk meer van het gewenste produkt, het acetaat 173, gevormd. Pogingen om het acetaat te isoleren met behulp van preparatieve dunnelaagchromatografie en sublimatie waren niet erg succesvol. Het IR-spektrum van het niet geheel zuivere acetaat 173 vertoonde ondermeer een brede carbonylabsorptie bij 1720 cm^{-1} . Het NMR-spektrum gaf absorpties bij δ 3.56 (s, 3H, $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{O}-\text{CH}_3$), 2.74 (s, 4H, $\text{H}_2\text{H}_3\text{H}_6\text{H}_7$), 2.38 (m, 2H, H_1H_8), 2.08 (s, 3H, $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$) en een AB kwartet bij δ 1.68 ppm ($J \sim 8\text{ Hz}$, 2H, H_9H_9). Een massaspektrum, opgenomen met de Finnigan 3100 gaschromatograaf-massaspektrometer combinatie, vertoonde geen M^+ piek behorende bij het acetaat 173. Echter op grond van het fragmentatiepatroon 203 (M^+-OCH_3), 192 (M^+-42 , halfkooiketon) en 160 ($\text{M}^+-\text{OCH}_3-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{CH}_3$) en de IR- en NMR-gegevens blijkt duidelijk dat een van de produkten bij de deaminering inderdaad acetaat 173 is. De opbrengst van het acetaat 173 werd bepaald met GLC en bedroeg circa 10%, berekend op aminehydrochloride 183.

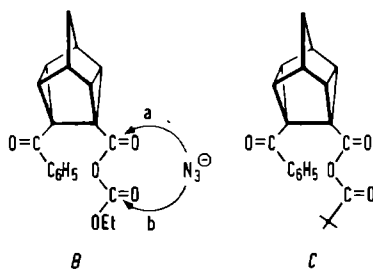
De bereiding van het 4-acetoxy-5-benzoylpentacyclo [4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}.0^{5,7}]nonaan 174 is weergegeven in Schema 4.6. Behandeling van het anhydride 180 met difenylcadmium, bereid uit fenylmagnesiumbromide en cadmiumchloride zoals is beschreven door Benneville⁶, gaf na 14 uur koken in ether het carbonzuur 185 in een opbrengst van 70%. Op analoge wijze als beschreven voor het vrije amine 184, werd het carbonzuur 185 via een Curtiusomlegging omgezet in het vrije amine 189. De opbrengst van het amine 189 uitgaande van



het carbonzuur 185 bedroeg 35%. De stap met de laagste opbrengst in deze route was de bereiding van het carbonylazide 186 (45%). Deze lage opbrengst is zeer opmerkelijk daar de synthese van carbonylaziden volgens de gevolgde methode in het algemeen zeer goed verloopt (zie Hoofdstuk 2). Het enige nevenprodukt bij de bereiding van het carbonylazide 186 was het natriumzout van het zuur 185.

Uit molekuulmodellen blijkt, dat de aanval van het azide ion op de carbonylfunctie naast het C₄-koolstofatoom (weg a, Fig. 4.2), sterisch gehinderd kan worden door de benzeenring van de benzoylfunctie aan C₅. Het azide ion valt daardoor bij voorkeur aan op de andere carbonylfunctie van het gemengd anhydride B (weg b), waarbij na protonering

FIG 4.2



het carbonzuur 185 wordt gevormd. Pogingen om de opbrengst van het carbonylazide 186 te verhogen door de aanval van het azide ion via weg b te bemoeilijken door invoering van een *tert*.butylgroep in het gemengd anhydride C, hadden geen succes. Het carbonylazide 186 werd hierbij in nog lagere opbrengst (14%) verkregen. Verdere pogingen om de opbrengst van het carbonylazide 186 te verhogen werden niet gedaan, omdat het carbonzuur 185 gemakkelijk kon worden teruggewonnen en opnieuw kon worden gebruikt.

Deaminering van het amine 189 in azijnzuur gaf het nagenoeg zuivere acetaat 174 als een lichtgele olie die langzaam vast werd (opbrengst 90%). Een analytisch zuiver product 174 werd verkregen na sublimatie, smpt. 60-65°.

Het acetaat 174 werd gekarakteriseerd aan de hand van het IR-^o (ν cyclopropyl C-H 3050; ν C=O 1740 (O-C-CH₃) en 1665 (-C- \emptyset); ν C=C 1595 cm⁻¹), het NMR- (CDCl₃) (δ 7.86, m, 2H en δ 7.46, m, 3H voor de aromaatprotonen; δ 2.83, m, 4H, cyclopropyl H's, H₂H₃H₆H₇; δ 2.50, m, 2H, H₁H₈; δ 1.76, AB-kwartet, J₉ 9 Hz, 2H, H₉H₉; δ 1.33, s, 3H, CH₃), en het massaspektrum (M⁺ gevonden: 280.1094; berekend voor C₁₈H₁₆O₃: 280.1099).

4.2.2. De door base geïnduceerde homoketonisatie van 4-acetoxy-5-carbomethoxyhomokuneeaan 173 en 4-acetoxy-5-benzoylhomokuneeaan 174

Behandeling van het acetaat 173 (niet geheel zuiver) met natriummethoxide in methanol gaf na 5 uur roeren bij kamertemperatuur een volledige omzetting, waarbij na opwerken een gele olie werd verkregen. Een gaschromatogram (5% SE30, 1/8", 150°) toonde de aanwezigheid aan van vier componenten. Pogingen om het mengsel met behulp van chromatografische methoden te scheiden strandden voornamelijk op de geringe hoeveelheden materiaal die ter beschikking stonden.

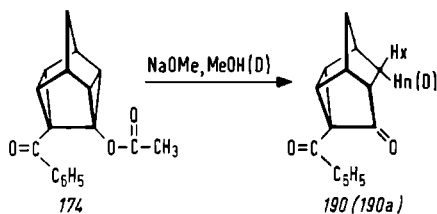
Aangezien zowel de bereiding van de uitgangsstof, het

acetaat 173, alsook de homoketonisatiereactie niet eenduidig verliepen, werd besloten geen verdere pogingen te ondernemen om het homoketonisatiemengsel te analyseren, doch de aandacht te richten op het 4-acetoxy-5-benzoylhokumonaan 174, dat aanzienlijk beter toegankelijk is dan het 4-acetoxy-5-carbomethoxyhokumonaan 173.

Behandeling van het acetaat 174 met natriummethoxide in methanol gaf onmiddellijk een reactie, waarbij na opwerken een gele olie werd geïsoleerd. Volgens GLC bleek slechts één produkt aanwezig te zijn. Met behulp van preparatieve dunnelaagchromatografie werd een analytisch zuiver produkt verkregen, smpt. 126-128°.

Op grond van het IR- en NMR-spektrum werd aan dit produkt de halfkooistructuur 190 toegekend (Schema 4.7).

SCHEMA 4.7



Het IR-spektrum van 190 vertoonde karakteristieke absorpties bij 3080, 3060 en 3030 (fenyl C-H en cyclopropyl C-H), 1730 (vijfringketon), 1670 ($\text{C}=\text{O}$) en 1595, 1575 (C=C) cm^{-1} . Het NMR-spektrum (CDCl_3) (Fig. 4.3a) geeft een multiplet voor twee protonen (aromaatprotonen a) bij δ 7.91 en een multiplet voor drie protonen (aromaatprotonen b en c) bij δ 7.51 ppm. De kooiprotonen absorberen bij δ 3.31 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 2.11 (d, $J \approx 9$ Hz, de helft van een AB patroon, 1H), 1.98 (m, 2H) en δ 1.64 ppm (d, $J \approx 9$ Hz, de helft van een AB patroon, 1H).

Instralen van de resonantie bij δ 1.64 ppm (Fig. 4.3b) veranderde het doublet bij δ 2.11 ppm in een singulet. Omgekeerd deed instralen van de resonantie bij δ 2.11 ppm het

douplet bij δ 1.64 ppm in een singulet overgaan. Verder werd nagenoeg geen effect op de overige protonabsorpties waargenomen. Op grond van deze ont koppelingsexperimenten en de geringe verandering in chemische verschuiving die werd waargenomen voor deze signalen bij gebruik van het schuifreagens $\text{Eu}(\text{fod})_3$ (*vide infra*), werden deze doubletten toegekend aan de C_9 -methyleenprotonen. Verdere interpretatie van het NMR-spektrum bleek niet mogelijk zonder gebruik te maken van NMR-schuifreagentia.

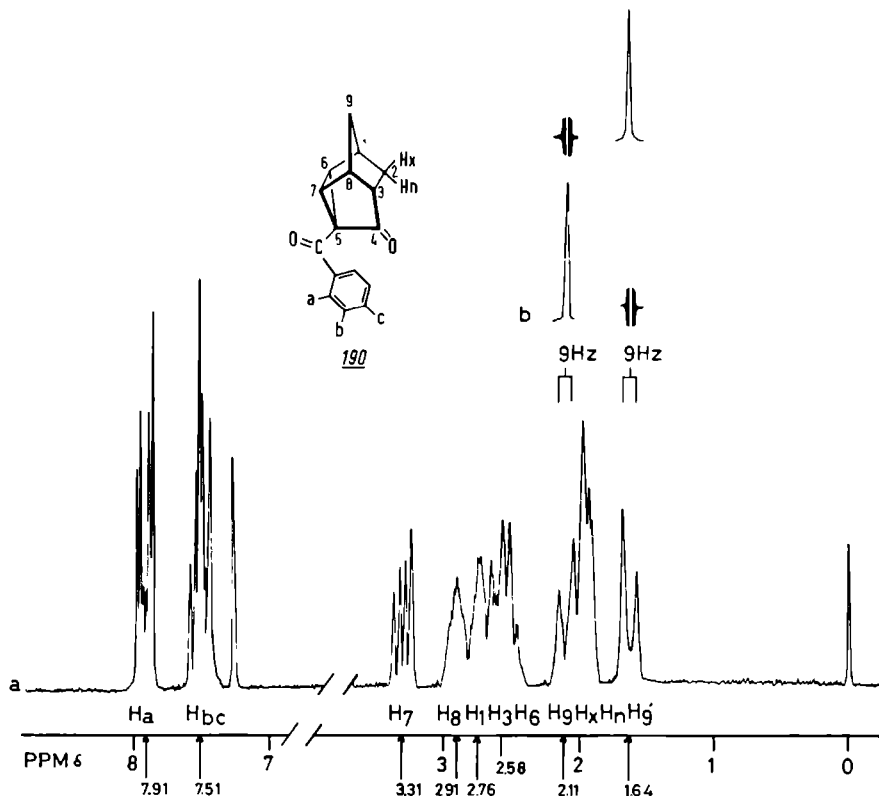


Fig. 4.3 a) Het NMR-spektrum van het halfkooiketon **190** in CDCl_3 .
 b) Dubbelresonantie experimenten met spin-ontkoppeling van de signalen bij δ 1.64 respectievelijk δ 2.11 ppm.

Met behulp van Eu(fod)_3 werd het NMR-spektrum zodanig vereenvoudigd, dat in combinatie met spin-ontkoppelings-experimenten de signalen van alle protonen konden worden toegekend (Fig. 4.4). Toevoeging van een geringe hoeveelheid Eu(fod)_3 veroorzaakte een verschuiving naar laag veld van alle signalen. De grootste verschuivingen werden gekonstateerd voor het multiplet van de aromaatprotonen a bij δ 7.91 ppm, het doublet(vd) bij δ 3.31 ppm, het multiplet (2H) bij δ 2.58 ppm, en voor een doublet dat te voorschijn kwam uit het multiplet bij δ 1.98 ppm (Fig. 4.3a). Het feit dat niet minder dan zes protonen (twee aromaatprotonen en vier kooiprotonen) magnetisch sterk worden beïnvloed door het lanthanide, wijst erop, dat complexering van dit reagens plaatsvindt met beide carbonylfuncties in het halfkooiketon 190. De vier signalen van de kooiprotonen die een grotere verschuiving vertonen dan de signalen van de overige kooiprotonen, moeten worden toegeschreven aan de protonen H_3 , H_6 , H_7 en H_n , omdat deze protonen ruimtelijk gezien het dichtst bij de carbonylfuncties liggen waarmee het Eu(fod)_3 komplexeert (zie ook Hoofdstuk 3). Een van deze vier kooiprotonen verschijnt hierbij als een doublet ($J \approx 12$ Hz, de helft van een AB patroon) bij δ 3.15 ppm (Fig. 4.4a). Op grond van het opsplitsingspatroon en de grote koppelingskonstante kan dit doublet alleen worden toegeschreven aan het *endo*-proton H_n . Dit proton wordt uitsluitend opgesplitst door het geminale proton H_x ($J \approx 12$ Hz) en koppelt niet met de protonen H_1 en H_3 , omdat de tweevlakshoek tussen deze protonen circa 90° bedraagt. Ditzelfde opsplitsingspatroon voor het signaal van het *endo*-proton H_n is reeds eerder waargenomen voor analoge verbindingen (zie Hoofdstuk 3).

De chemische verschuivingen en multipliciteiten van de signalen van de protonen van het halfkooiketon 190 (Fig. 4.3a en Fig. 4.4a) zijn samengevat in Tabel 4.1.

Tabel 4.1 Chemische verschuivingen van de protonen van het halfkooiketon 190 zonder (δ) en met $\text{Eu}(\text{fod})_3$ (δ') en door Eu-geïnduceerde verschuivingen ($\delta - \delta'$).

δ en δ'^* in ppm t.o.v. TMS	Hi	aromaat- protonen a	aromaat- protonen b en c	H_7	H_8	H_1	H_3
δ		7.91(m)	7.51(m)	3.31(dvd)	2.91(m)	2.76(m)	2.58(m)
δ'		9.87(m)	7.78(m)	5.13(dvd)	3.58(m)	3.33(m)	4.02(dvd)
$ \delta - \delta' $		1.96	0.27	1.82	0.67	0.57	1.44

δ en δ'^* in ppm t.o.v. TMS	Hi	H_6	H_9	H_x	H_n	H_9'
δ		2.58(m)	2.11(d)	1.98(m)	1.98(m)	1.64(d)
δ'		4.33(m)	2.48(m)	2.48(m)	3.15(d)	2.04(d)
$ \delta - \delta' $		1.75	0.37	0.50	1.17	0.40

* Van alle signalen is het centrum opgegeven.

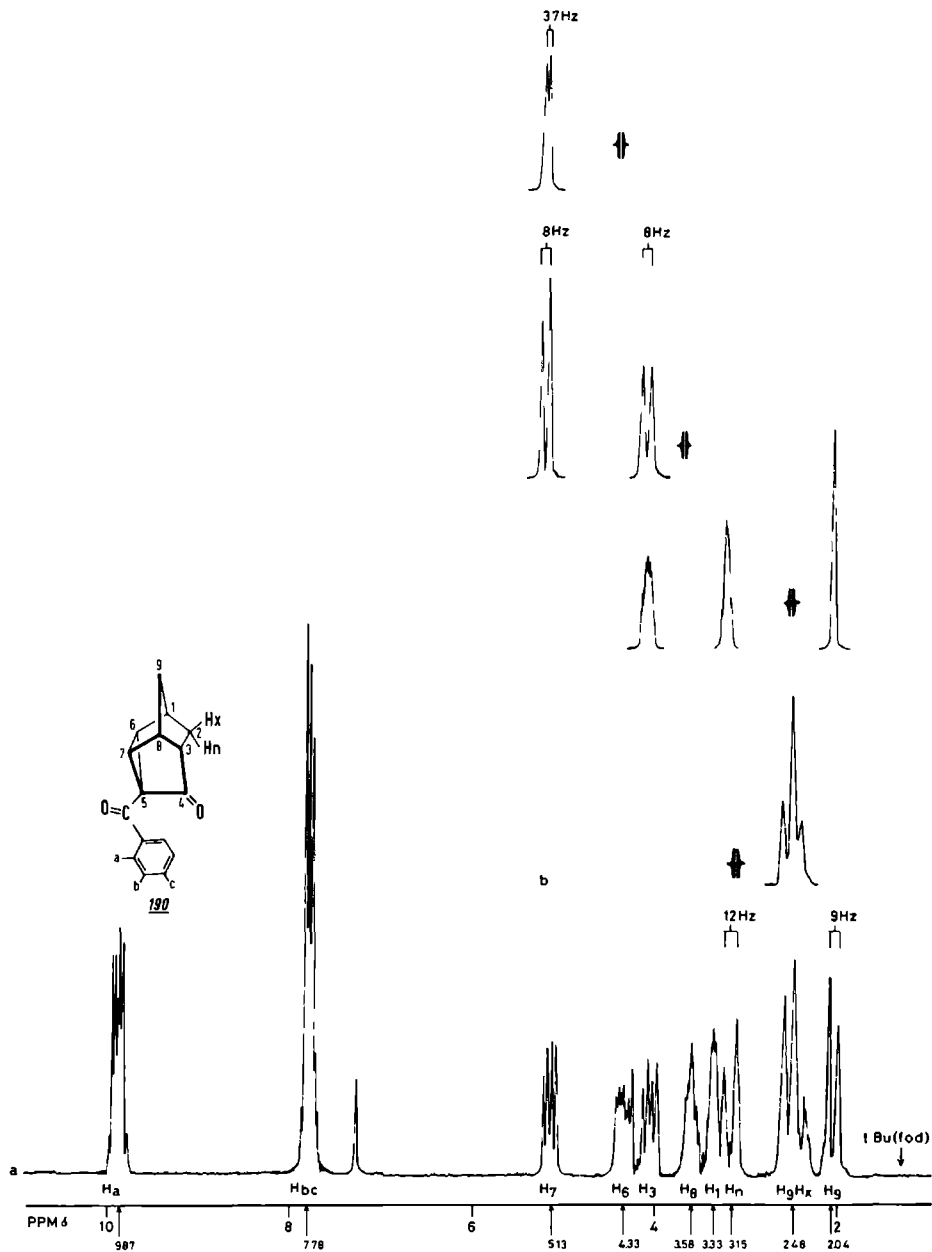


Fig. 4.4 b) Dubbelresonantie experimenten met spin-ontkoppeling van de signalen bij δ 3.15 ppm respektievelijk δ 2.48, δ 3.58, en δ 4.33 ppm.

Met behulp van spin-ontkoppeling (Fig. 4.4b) konden alle signalen van de protonen van het halfkoolketon 190 worden toegewezen. Bij instralen van de H_n resonantie bij δ 3.15 ppm, trad uitsluitend een vereenvoudiging op van het multiplet bij δ 2.48 ppm, waarmee de positie van het *exo*-proton H_x is vastgelegd. Bij instralen van de resonantie bij δ 2.48 ppm (twee protonen waaronder H_x) traden de grootste veranderingen op in de signalen bij δ 2.04, δ 3.15 en δ 4.02 ppm. De doubletten bij δ 2.04 en δ 3.15 ppm veranderden in een singulet, terwijl een grote koppeling verdween in het signaal (doublet van doubletten) bij δ 4.02 ppm. Het doublet ($J \sim 9$ Hz) bij δ 2.04 ppm, dat reeds eerder werd toegewezen aan een van de methyleenprotonen van het C_9 -koolstofatoom, kan alleen overgaan in een singulet wanneer de geminale koppeling met het andere methyleenproton van C_9 verdwijnt, terwijl het doublet ($J \sim 12$ Hz) bij δ 3.15 ppm (H_n) alleen in een singulet kan overgaan, indien de geminale koppeling met het *exo*-proton H_x wordt opgeheven. Dit betekent, dat het multiplet bij δ 2.48 ppm toegewezen moet worden aan het *exo*-proton H_x en aan een van de C_9 -methyleenprotonen. Bij instralen van de resonanties die behoren bij de C_9 -methyleenprotonen (zie Fig. 4.3b) bleek, dat deze protonen nagenoeg geen koppeling vertoonden met de overige koolprotonen. Hieruit volgt, dat de grote verandering die plaatsvindt in het signaal bij δ 4.02 ppm bij instralen van de resonantie bij δ 2.48 ppm moet worden toegeschreven aan het verdwijnen van de koppeling met het *exo*-proton H_x . Op grond van de grote koppelingskonstante van 8 Hz, die ook werd waargenomen in de halfkoolketonen 125 en 126 (Hoofdstuk 3), en de grote chemische verschuiving die voor dit signaal optrad na toevoeging van $Eu(fod)_3$, werd dit signaal (δ 4.02 ppm) toegewezen aan het proton H_3 . Bij instralen van de resonantie bij δ 3.58 ppm, behorende bij een

van de kooiprotonen die na toevoeging van Eu(fod)_3 slechts een geringe verschuiving vertoonde (H_1 of H_8), veranderden de signalen (doublet van doubletten) bij δ 5.13 en δ 4.02 ppm in doubletten ($J \sim 8$ Hz). Het signaal bij δ 4.02 ppm (H_3) kan alleen overgaan in een doublet ($J_{\text{H}_X\text{H}_3} \sim 8$ Hz) indien de koppeling met H_8 verdwijnt. Op deze wijze zijn de posities van het proton H_8 (δ 3.58 ppm) en het proton H_7 (δ 5.13 ppm, $J_{\text{H}_7\text{H}_6} \sim 8$ Hz) vastgelegd en daarmee ook, op basis van de door Europium geïnduceerde verschuivingen, de posities van de protonen H_6 (δ 4.33 ppm) en H_1 (δ 3.33 ppm). De positie van het proton H_6 (δ 4.33 ppm) werd bevestigd door deze resonantie in te stralen. Het signaal bij δ 5.13 (H_7) veranderde hierbij in een doublet ($J_{\text{H}_7\text{H}_8} \sim 3.7$ Hz). Deze vereenvoudiging van het H_7 signaal kan alleen optreden wanneer de koppeling met proton H_6 verdwijnt.

De stereochemie van de cyclopropanolringopening van het homokuneylacetaat 174 werd op de wijze onderzocht zoals is beschreven voor de halfkooiketonen 125a en 126a (Hoofdstuk 3). Behandeling van het acetaat 174 met natrium-methoxide in O-deuteromethanol gaf het monogedeutereerde halfkooiketon 190a (Schema 4.7). Het NMR-spektrum van dit homoketonisatieproduct was, na toevoeging van Eu(fod)_3 , nagenoeg gelijk aan het spektrum van 190 (Fig. 4.4a). Het enige verschil tussen beide spektra was de afwezigheid van het *endo*-proton H_n en de vereenvoudiging van het multiplet bij δ 2.48 ppm (H_x signaal) in het NMR-spektrum van de gedeutereerde verbinding 190a. Deuterium is dus uitsluitend ingevoerd in de *endo*-positie.

Evenals bij de homokuneylacetaten 87, 114 en 121 vindt de door base geïnduceerde homoketonisatie van het 4-acetox-5-benzoylhomokuneeaan 174 plaats met uitsluitend *retentie* van configuratie.

Naast het hierboven beschreven halfkooiketon 190 (190a) konden geen produkten worden geïsoleerd of geanalyseerd die er op zouden kunnen wijzen, dat er ook een splitsing van de $\text{C}_4\text{-C}_5$ binding had plaatsgevonden (zie

experimenteel gedeelte). Het effect van de benzoylgroep is dus niet groot genoeg om invloed te kunnen uitoefenen op de regiochemie van de kooiopening. Het verschil in de bindingsenergieën van de C_2-C_4 en C_4-C_5 bindingen in het homokuneaansysteem is blijkbaar dermate groot, dat een substituent op de 5-positie onvoldoende invloed heeft op de energie van de overgangstoestanden.

4.3. EXPERIMENTEEL GEDEELTE

De algemene opmerkingen gemaakt in § 2.3 gelden ook voor de experimenten die hier worden beschreven.

Dimethyltetracyclo[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,7}]non-8-*een* 8,9-dicarboxyla-
laat 34 werd bereid uit norbornadieen 32 en dimethylace-
tyleendicarboxylaet 33, zoals is beschreven door Wenkert
en medewerkers³. Na 12 uur koken werd afgekoeld en het
homo-Diels-Alder addukt 34, dat langzaam uitkristalliseerde,
afgezogen. Opbrengst 58% (lit.³ 50%). Een analytisch zuiver
produkt 34 werd verkregen door kristallisatie uit ethanol
(2x), smpt. 62-64° (lit.⁴ 63-65°). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3040 (cyclo-
propyl C-H), 1730, 1705 (C=O), 1610 (C=C), 805, 775 (nortri-
cycloaan) cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 3.75 (s, 6H, CH₃), 3.00 (m,
2H, H₁H₇), 2.20 (breed s, 1H, H₆), 1.87 (m, 1H, H₄), 1.60
(m, 4H, H₂H₃H₅H₅); m/e 234 (M⁺). Analyse gevonden:
C, 66.46; H, 6.07; berekend voor: C₁₃H₁₄O₄: C, 66.66;
H, 6.02%.

Tetracyclo[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,7}]non-8-*een* 8,9-dicarbonzuur 35.
Het addukt 34 (2.5 g, 10.7 mmol) werd behandeld met een
25%-ige NaOH oplossing (25 ml). Na 3 uur refluxen werd het
reaktiemengsel verdund met water en met ether geëxtraheerd.
De waterlaag werd aangezuurd met gec. HCl, het neerslag
afgefiltreerd, gewassen met water en gedroogd bij 100°. Opbrengst 90%. Een analytisch zuiver produkt 35 werd ver-
kregen door kristallisatie uit methanol, smpt. 217-219°
(lit.^{1,4} 217-219° respektievelijk 228-230°). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1695,
1620 (C=O), 1570 (C=C), 790, 775 (nortricycloaan) cm⁻¹;
NMR (DMSO d₆) δ 10.10 (zeer breed s, 2H, OH), 2.97 (m, 2H,
H₁H₇), 2.13 (breed s, 1H, H₆), 1.83 (m, 1H, H₄), 1.57 (m,
4H, H₂H₃H₅H₅); m/e 206 (M⁺). Analyse gevonden: C, 64.26;
H, 5.01; berekend voor: C₁₁H₁₀O₄: C, 64.08; H, 4.89%.

Pentacyclo[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}.0^{5,7}]nonaan 4,5-dicarbonzuur 36. Het dicarbonzuur 35 (18.0 g, 87.4 mmol) werd opgelost in een mengsel van droge THF (300 ml) en droge ether (1200 ml). De oplossing werd in een kwartsbuis gedurende 12 uur bestraald in een Rayonet RPR-100 reaktor, uitgerust met 254 nm lampen. Na afdampen van het oplosmiddel werd een lichtgele olie verkregen die na toevoeging van ether (75 ml) uitkristalliseerde. Opbrengst 39% (lit.^{1,5} 33 respectievelijk 63%). Een analytisch zuiver produkt 36 werd verkregen door kristallisatie uit aceton, smpt. 231-233° (ontleding) (lit.^{1,5} 245-249°). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 2430 (OH...O=C), 1685, 1610 (C=O), 1475 cm⁻¹; NMR (D₂O/NaOH) δ 3.04 (breed s, 2H, H₁H₈), 2.92 (m, 4H, H₂H₃H₆H₇), 2.20 (s, 2H, H₉H₉); m/e 206 (M⁺). Analyse gevonden: C, 63.99; H, 4.98; berekend voor: C₁₁H₁₀O₄: C, 64.08; H, 4.89%.

Pentacyclo[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}.0^{5,7}]nonaan 4,5-dicarbonzuuranhydride 180. Aan een suspensie van het dicarbonzuur 36 (5.0 g, 24.3 mmol) in droge benzeen (50 ml) werd langzaam een oplossing van oxalylchloride (7.5 g, 59.1 mmol) in droge benzeen (10 ml) toegedruppeld. Na 3 uur koken werd de oplossing verdund met water, de benzeenlaag afgescheiden en gewassen met NaHCO₃ aq. (5%) en water. Na drogen (MgSO₄) en behandeling met norit werd het oplosmiddel afgedestilleerd, waarbij het anhydride 180 als een gele olie werd verkregen, die langzaam uitkristalliseerde. Opbrengst 4.5 g (98%). Kristallisatie uit cyclohexaan (2x) gaf het analytisch zuivere anhydride 180, smpt. 106.5-107.5° (lit.¹ 104-106°). Behandeling van 36 (1.0 g, 4.85 mmol) met N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) (0.98 g, 4.76 mmol) in THF (25 ml) gaf in kwantitatieve opbrengst het anhydride 180. Na 1 uur roeren werd het DCU neerslag afgefiltreerd en het filtraat gewassen met NaHCO₃ aq. (5%) en water. Na drogen (MgSO₄) en afdestilleren van het oplosmiddel werd het zuivere anhydride 180 als een kristallijne stof verkregen. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3060 (cyclopropyl C-H), 1840, 1780 (C=O) cm⁻¹;

NMR (CDCl_3) δ 3.10 (s, 6H), 1.84 (s, 2H, H_9H_9); m/e 188 (M^+). Analyse gevonden: C, 70.01; H, 4.30; berekend voor: $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_3$: C, 70.21; H, 4.29%.

5-Carbomethoxypentacyclo[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}.0^{5,7}]nonaan
4-carbonzuur 181. Aan een oplossing van het anhydride 180 (1.5 g, 8.0 mmol) in methanol (50 ml) werd een katalytische hoeveelheid NaOMe toegevoegd. Na 2 uur roeren bij kamertemperatuur werd water toegevoegd en geëxtraheerd met chlo-roform. Na drogen (MgSO_4) en afdestilleren van het oplos-middel werd de halfester 181 als een kristallijne stof ver-kregen (1.4 g, 80%), smpt. 85-86°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3050 (cyclopro-pyl C-H), 2600-2800 ($\text{OH}\cdots\text{O}=\text{C}$), 1720 ($-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{OCH}_3$), 1645 ($-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{OH}$) cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) δ 12.78 (breed s, 1H, OH), 3.70 (s, 3H, $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{OCH}_3$), 2.84-3.04 (m, 4H, $\text{H}_2\text{H}_3\text{H}_6\text{H}_7$), 2.70-2.84 (m, 2H, H_1H_8), 1.96 (s, 2H, H_9H_9); m/e 220 (M^+). Analyse gevonden: C, 65.51; H, 5.52; berekend voor: $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4$: C, 65.46; H, 5.49%.

Bij langere reaktieduur bleek de halfester 181 verontreinigt te zijn met de diester 182. Deze produkten konden met be-hulp van kolomchromatografie over silicagel/ CHCl_3 worden gescheiden. De fysische en spektrale gegevens van de di-ester 182 zijn: smpt. 62-64° (lit.¹ 63-65°); IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3050 (cyclopropyl C-H), 1720 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) δ 3.64 (s, 6H), 2.72-2.86 (m, 2H), 2.58-2.72 (m, 4H), 1.84 (s, 2H); m/e 234 (M^+). Analyse gevonden: C, 66.45; H, 6.13; berekend voor: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4$: C, 66.66; H, 6.02%.

5-Carbomethoxypentacyclo[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}.0^{5,7}]nonaan
4-aminehydrochloride 183 werd op de wijze bereid zoals is beschreven voor het aminehydrochloride 97. Uitgaande van het carbonzuur 181 werd het aminehydrochloride 183 in 69% opbrengst verkregen, smpt. 148-152°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3520, 3420, 3300-2600 (NH_3^+), 1720 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; NMR (D_2O) δ 4.02 (s, 3H, $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{OCH}_3$), 3.22 (s, 4H), 2.96 (s, 2H), 2.16 (AB kwartet, J₉ 9 Hz, 2H, H_9H_9); m/e 227, 229 (M^+ , 1Cl), 191 (M^+-HCl).

Het amine 184 werd bereid uit het aminehydrochloride 183 zoals is beschreven voor de bereiding van het amine 99 uit het aminehydrochloride 97 (opbrengst 40%). IR v 3370 (NH_2), 3040 (cyclopropyl C-H), 1710 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

4-Acetoxy-5-carbomethoxypentacyclo[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}.0^{5,7}]nonaan 173. Dezelfde werkwijze als voor de bereiding van het acetaat 87 uit het aminehydrochloride 97 werd gebruikt. Na 5½ uur roeren bij kamertemperatuur bleek uit een gaschromatogram dat een mengsel was gevormd van tenminste zeven produkten. De gele olie die na opwerken werd verkregen (430 mg uit 480 mg aminehydrochloride 183) werd opgelost in chloroform en gechromatografeerd op een preparatieve silicagelplaat (60 F254, 0.25 mm) met chloroform als ontwikkelaar. De op een na bovenste band kwam overeen met de hoofdkomponent (het acetaat 173) in het gaschromatogram. Extraktie van deze band met chloroform gaf na afdampen van het oplosmiddel een heldere olie (opbrengst 100 mg). Een gaschromatogram toonde aan, dat naast het acetaat 173 nog vier bijprodukten aanwezig waren. De opbrengst van het acetaat 173 (10%) werd bepaald met behulp van GLC. Deaminering van het amine 184 gaf na opwerken een lichtgele olie. Een gaschromatogram toonde de aanwezigheid aan van een vijftal produkten waaronder het acetaat 173. Bij deze deaminering werd aanzienlijk meer van het acetaat 173 gevormd, opbrengst 27% bepaald met behulp van GLC. Pogingen om het acetaat te zuiveren met behulp van preparatieve dunnelaagchromatografie (silicagel met chloroform als ontwikkelaar) en sublimatie, waren ook hier niet erg succesvol. De spectrale gegevens van het niet geheel zuivere acetaat 173, bereid via deaminering van het aminehydrochloride 183 en het amine 184, waren identiek. IR v 1720 ($\text{C}=\text{O}$, breed) cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) δ 3.56 (s, 3H, $-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_3$), 2.74 (s, 4H, $\text{H}_2\text{H}_3\text{H}_6\text{H}_7$), 2.38 (m, 2H, H_1H_8), 2.08 (s, 3H, $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}_3$), 1.68 (AB kwartet, $J \approx 8$ Hz, 2H, H_9H_9) en twee zwakke signalen bij δ 3.68 (s) en δ 2.00 (s) ppm afkomstig van de verontreiniging; m/e 203

(M⁺-OCH₃), 192 (M⁺-42, halfkoolketon), 160 (M⁺-OCH₃-⁸CCH₃).

Behandeling van het acetaat 173 met NaOMe.

NaOMe (43 mg, 0.8 mmol) werd toegevoegd aan een oplossing van het niet geheel zuivere acetaat 173 (69 mg, ~0.2 mmol, GLC) in methanol (5 ml). Na 5 uur roeren bij kamertemperatuur werd de methanol afgedestilleerd, het residu verdund met water en met ether geëxtraheerd. Na drogen (MgSO₄) en afdestilleren van de ether werd een gele olie (23 mg) verkregen. Een gaschromatogram toonde de aanwezigheid aan van vier componenten met nagenoeg dezelfde retentietijd. Het NMR-spektrum van dit mengsel opgenomen in CDCl₃ vertoonde een complex absorptiepatroon tussen δ 0.70-4.16 ppm. Het methylsignaal van de acetaatfunctie was volledig verdwenen. IR v 1730 (C=O) cm⁻¹. Pogingen om het mengsel te scheiden met behulp van kolomchromatografie over silicagel/(CHCl₃-tolueen (1:1) en preparatieve dunnelaagchromatografie (silicagel, 60 F254, 0.25 mm) strandden voornamelijk op de geringe hoeveelheden materiaal die ter beschikking stonden.

α -Benzoylpentacyclo[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}.0^{5,7}]nonaan 4-carbonzuur 185. Cadmiumchloride (5.85 g, 31.9 mmol), gedroogd bij 110⁰ in vacuo, werd langzaam toegevoegd aan een koude oplossing (-10⁰) van fenylmagnesiumbromide (bereid uit 56 mmol magnesium en 75 mmol fenylbromide) in ether (50 ml)⁶. Nadat met behulp van een Gilman test⁷ was vastgesteld dat geen Grignard reagens meer aanwezig was (na 1 uur bij -10⁰) werd aan de grijze suspensie een oplossing van het anhydride 180 (5.64 g, 30 mmol) in ether (150 ml) langzaam toegedruppeld. Het witte gomachtige neerslag werd na 14 uur koken gehydrolyseerd met een 10%-ige H₂SO₄ oplossing. De etherlaag werd afgescheiden en de waterlaag met ether geëxtraheerd. De gekombineerde etherlagen werden gewassen met water en behandeld met Na₂CO₃ aq. (5%). De waterlaag werd afgescheiden, gefiltreerd en tenslotte toegedruppeld aan een 10%-ige H₂SO₄ oplossing (overmaat). Het lichtgele

neerslag werd opgelost in ether, de etherlaag gewassen met water, behandeld met norit en gedroogd (MgSO_4). Afdestilleren van het oplosmiddel gaf een lichtgele olie (5.57 g, 70%). Kristallisatie uit cyclohexaan (2x) gaf het zuivere carbonzuur 185, smpt. $145\text{--}160^\circ$, ontleding. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1675 (C=O, breed), 1595, 1575 (C=C) cm^{-1} ; NMR (CD_2Cl_2) δ 7.91 (m, 2H), 7.44 (m, 3H), 2.93 (s, 4H, $\text{H}_2\text{H}_3\text{H}_6\text{H}_7$), 2.67 (m, 2H, H_1H_8), 1.98 (AB kwartet, $J \approx 9$ Hz, 2H, H_9H_{10}); m/e 266 (M^+). Analyse gevonden: C, 76.77; H, 5.44; berekend voor: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3$: C, 76.68; H, 5.30%.

4-(5-Benzoylpentacyclo[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}.0^{5,7}]nonyl)amine 189 werd bereid uit het carbonzuur 185 op de wijze zoals is beschreven voor de bereiding van het amine 99 uit het carbonzuur 85. Het azide 186 werd in 45% opbrengst verkregen. Het enige nevenprodukt, het natriumzout van het carbonzuur 185, werd na aanzuren van de waterlaag kwantitatief omgezet in het carbonzuur 185. Het azide 186 vertoonde IR-absorpties bij 2130 (N_3), 1695 ($-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{N}_3$) en 1660 ($-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\emptyset$) cm^{-1} . Het azide 186 werd in slechts 14% opbrengst verkregen wanneer het ethyl chloorformiaat werd vervangen door pivaloylchloride. Het isocyanaat 187 gaf IR-absorpties bij 2260 ($\text{N}=\text{C}=\text{O}$) en 1670 ($-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\emptyset$) cm^{-1} . Na 2 uur koken in THF/HCl was het isocyanaat 187 volledig omgezet in het aminehydrochloride 188. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3400, 3200-2400 (NH_3^+), 1645 ($-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\emptyset$); NMR (D_2O) δ 7.47 (m, 5H), 3.00 (s, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.64 (s, 2H), 1.80 (s, 2H); m/e 237 (M^+-HCl), 236 ($\text{M}^+-\text{HCl}-\text{H}$). Het amine 189 werd als een gele kristallijne stof verkregen uit het aminehydrochloride 188 na behandeling met NaHCO_3 aq. (5%). Totaalopbrengst 35%, berekend op carbonzuur 185. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3370, 3310 (NH_2), 3040, 3020 (cyclopropyl C-H en fenyl C-H), 1655 ($-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\emptyset$), 1595, 1575 (C=C) cm^{-1} ; NMR (CCl_4) δ 7.93 (m, 2H), 7.43 (m, 3H), 2.70 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.96 (breed s, 2H, NH_2), 1.76 (s, 2H); m/e 237 (M^+). Dit nagenoeg zuivere amine 189 werd gebruikt voor de bereiding van het acetaat 174.

4-Acetoxy-5-benzoylpentacyclo[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}.0^{5,7}]nonaan 174. Dezelfde werkwijze als voor de bereiding van het acetaat 87 uit het aminehydrochloride 97 werd gebruikt. Uitgaande van het amine 189 werd het acetaat 174 als een lichtgele olie verkregen (90%). Preparatieve dunnelaagchromatografie over silicagel met dichloormethaan als ontwikkelaar gaf een gedeeltelijke omzetting tot het halfkooiketon 190. Een analytisch zuiver produkt 174 werd verkregen door sublimatie (105^o/13 mm), smpt. 60-65^o. IR (tetra) ν 3050 (cyclopropyl C-H), 1740 ($\text{-O}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$), 1665 ($\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{O-}$), 1595 (C=C) cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) δ 7.86 (m, 2H), 7.46 (m, 3H), 2.83 (m, 4H, $\text{H}_2\text{H}_3\text{H}_6\text{H}_7$), 2.50 (m, 2H, H_1H_8), 1.76 (AB kwartet, $J \sim 9$ Hz, 2H, H_9H_9), 1.33 (s, 3H, $\text{-O}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$); m/e, gevonden: 280.1094; berekend voor: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3$: 280.1099.

4-Benzoyltetracyclo[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}]nonaan-5-on 190. NaOMe (54 mg, 1 mmol) werd toegevoegd aan een oplossing van het acetaat 174 (90 mg, 0.32 mmol) in methanol (15 ml). Na 2 uur roeren bij kamertemperatuur werd verdund met water en met ether (3x) geëxtraheerd. De gekombineerde etherlagen werden gedroogd (MgSO_4) en ingedampt, waarbij het keton 190 (30 mg, 39%) als een gele olie werd verkregen. Preparatieve dunnelaagchromatografie over silicagel (0.25 mm) met dichloormethaan als ontwikkelaar gaf een analytisch zuiver produkt 190 (35%), smpt. 126-128^o. IR (tetra) ν 3080, 3060, 3030 (cyclopropyl C-H en fenyl C-H), 1730 (C=O), 1670 ($\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{O-}$), 1595, 1575 (C=C) cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) δ 7.91 (m, 2H), 7.51 (m, 3H), 3.31 (d van d, 1H, H_2), 2.91 (m, 1H, H_1), 2.76 (m, 1H, H_8), 2.58 (m, 2H, H_3H_6), 2.11 (d, $J \sim 9$ Hz, de helft van een AB patroon, 1H), 1.98 (m, 2H, H_xH_n), 1.64 (d, $J \sim 9$ Hz, de helft van een AB patroon, 1H), de doubletten bij δ 2.11 en δ 1.64 zijn afkomstig van de methyleenprotonen aan C_9 ; m/e, gevonden: 238.0987; berekend voor: $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2$: 238.0994. Een gaschromatogram (kolom: 5% SE30, 1/8", temp.: 100-180^o), opgenomen voor de opwerkprocedure, toonde de aanwezigheid van slechts één produkt. De etherextractie

bleek in aanwezigheid van methanol niet volledig te zijn (vgl. opwerkprocedure voor het keton 190a).

4-Benzoyl-7-endo-deuteriotetracyclo[4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}]nonaan-5-on 190a. NaOMe (54 mg, 1 mmol) werd toegevoegd aan een oplossing van het acetaat 174 (90 mg, 0.32 mmol) in O-deutero-methanol (15 ml). Na 2 uur roeren bij kamertemperatuur bleek uit een gaschromatogram (kolom: 5% SE30, 1/8", temp.: 100-180^o) dat slechts één produkt was gevormd. De methanol werd verwijderd, het residu verdund met water en met ether (3x) geëxtraheerd. De gekombineerde etherlagen werden gedroogd (MgSO₄) en vervolgens ingedampt, waarbij het keton 190a (59 mg, 76%) werd verkregen als een lichtgele vaste stof. Preparatieve dunnelaagchromatografie over silicagel (0.25 mm) met dichloormethaan als ontwikkelaar gaf een analytisch zuiver produkt 190a, smpt. 127.5-129^o. IR (tetra) ν 3080, 3060, 3030 (cyclopropyl C-H en fenyl C-H), 1730 (C=O), 1670 ($\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{O}$), 1595 (C=C) cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 7.91 (m, 2H), 7.51 (m, 3H), 3.31 (d van d, 1H, H₂), 2.91 (m, 1H, H₁), 2.76 (m, 1H, H₈), 2.58 (m, 2H, H₃H₆), 2.11 (d, J₉ Hz, de helft van een AB patroon, 1H), 1.96 (m, 1H, H_X), 1.62 (d, J₉ Hz, de helft van een AB patroon, 1H), de doubletten bij δ 2.11 en δ 1.62 zijn afkomstig van de methyleenprotonen aan C₉; m/e, gevonden: 239.1072; berekend voor: C₁₆H₁₃DO₂: 239.1077.

4.4. REFERENTIES

1. C.F. Huebner, E. Donoghue, L. Dorfman, E. Wenkert, W.E. Streth en S.W. Donely, Chem. Commun. 419 (1966).
2. L.A. Paquette, J.S. Ward, R.A. Boggs en W.B. Farnham, J. Amer. Chem. Soc. 97, 1101 (1975).
3. C.F. Huebner, E. Donoghue, L. Dorfman, F.A. Stuber, N. Danieli en E. Wenkert, Tetrahedron Lett. 1185 (1966).
4. G.N. Schrauzer en P. Glockner, Ber. 97, 2451 (1964).

5. P.K. Freeman en D.M. Balls, J. Org. Chem. 32, 2354 (1967).
6. P.L. de Benneville, *ibid.* 6, 462 (1941).
7. H. Gilman en J.F. Nelson, Rec. Trav. Chim. 55, 518 (1936);
zie ook A.I. Vogel, "Practical Organic Chemistry", 3^{de}
ed., pag. 241.

INLEIDING

Het aanbrengen van een extra binding tussen de koolstofatomen C_6 en C_8 in het triaxaansysteem, waardoor het homokuneaansysteem wordt gekonstrueerd, introduceert een aanzienlijke hoeveelheid spanningsenergie (SE triaxaan: 76 Kcal/mol, SE homokuneaan: 138 Kcal/mol)¹. Het verschil in spanningsenergie tussen het triaxaan- en het homokuneaansysteem wordt in belangrijke mate verantwoordelijk gesteld voor het verschil in stereochemisch verloop (*inversie* versus *retentie*) van de door base geïnduceerde cyclopropanolringopening in deze systemen (zie Hoofdstuk 3). Teneinde de algemene geldigheid van deze opvatting te testen, dienen andere substraten te worden onderzocht die een grote structurele verwantschap vertonen doch die in spanningsenergie verschillen.

Twee systemen die aan deze voorwaarden voldoen zijn het nortricyclaan A en het quadricyclaan B (Figuur 1) (SE nortricyclaan: 38.8 Kcal/mol, SE quadricyclaan: 78.1 Kcal/mol)².

FIG 1

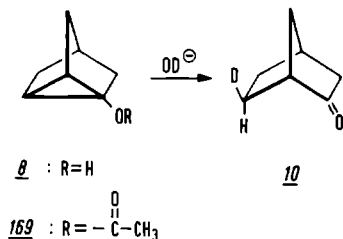


De door base geïnduceerde cyclopropanolringopening in het nortricyclaansysteem werd reeds in 1966 door Nickon en medewerkers³ onderzocht voor het nortricyclanol 8 en het overeenkomstige acetaat 169 (Schema 1). De homoketonisatie vindt hierbij uitsluitend plaats met *inversie* van configuratie.

In het quadricyclaansysteem is echter de homoketonisatie nog niet onderzocht. Zelfs zijn er tot nog toe geen ge-

schikte quadricyclaanverbindingen gesynthetiseerd, die zouden kunnen dienen voor de bestudering van de cyclopropanolringopening in dit systeem.

SCHEMA 1



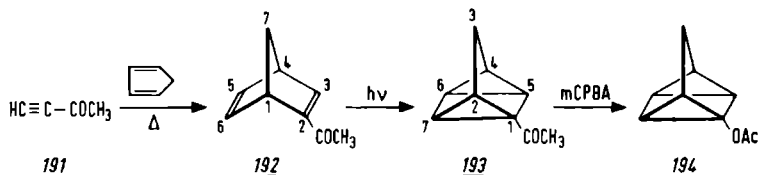
Er werd daarom getracht, via de routes weergegeven in de Schema's 2 en 3, de gefunctionaliseerde quadricyclanen 194 en 199 te synthetiseren, teneinde de base gekatalyseerde homoketonisatie in het quadricyclaansysteem vooral qua stereochemie te kunnen onderzoeken.

Het resultaat van dit onderzoek zal in deze appendix kort worden besproken.

RESULTATEN

Het acetylnorbornadien 192 werd bereid uit acetylacetyleen 191 en cyclopentadien (Schema 2), zoals is beschreven door Jones en medewerkers⁴. Het Diels-Alder addukt 192, dat reeds bij kamertemperatuur polymeriseert, werd onmiddellijk omgezet in het acetylquadricyclaan 193 volgens

SCHEMA 2

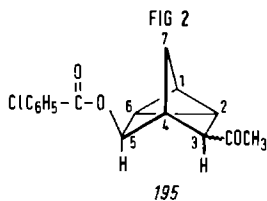


Koser en Yu⁵. Na 28 uur bestralen in een Rayonet RPR-100 uitgerust met 350 nm lampen, werd het acetylquadricyclaan

193 verkregen, dat door middel van destillatie ($34^{\circ}/0.05$ mm; lit.⁵ $45-47^{\circ}/0.5$ mm) werd gezuiverd. Opbrengst 60% (lit.⁵ 89%).

De Baeyer-Villiger oxidatie van het acetylquadricycloaan 193 werd uitgevoerd met *m*-chloorperbenzoëzuur (*m*CPBA). Behandeling van 193 met een geringe overmaat *m*CPBA in dichloormethaan gaf onmiddellijk een exotherme reactie. Na enkele minuten ontstond een wit neerslag dat werd gekarakteriseerd als *m*-chloorbenzoëzuur (*m*CBA). Na opwerken (zie experimenteel gedeelte) werd een lichtgele olie verkregen (1.4 gram uit 1.0 gram 193). Met behulp van kolomchromatografie en preparatieve dunnelaagchromatografie werden twee produkten geïsoleerd.

De NMR-spektra van beide produkten vertoonden onder meer absorpties tussen δ 7.77-8.00 en δ 7.23-7.63 ppm. De posities en de multipliciteit van deze signalen komen overeen met die van de aromaatprotonen in *m*CPBA en *m*CBA. Een van deze produkten bleek identiek te zijn aan het produkt dat werd verkregen uit de reactie van 193 met *m*CBA. De spectrale gegevens van deze verbinding wijzen op de vorming van het 3-acetyl-5-*m*-chloorbenzoxynortricycloaan 195 (Figuur 2) als een mengsel (circa 1:1) van C_3 -epimeren.



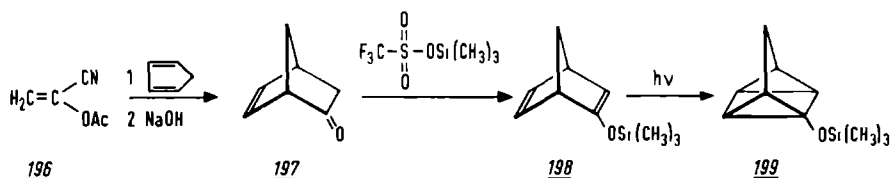
Analoge elektrofile addities werden reeds eerder waargenomen in het quadricycloaansysteem^{6,7}.

Het tweede produkt vertoonde eveneens absorpties tussen δ 7.77-8.00 en δ 7.33-7.63 ppm. Dit wijst erop dat ook in dit geval een elektrofile additie van *m*CPBA of *m*CBA aan het quadricycloaan 193 is opgetreden. De structuur van deze verbinding kon niet nader worden vastgesteld.

Het acetaat 194 kon bij deze reactie van het methylketon 193 met *m*CPBA niet worden aangetoond. Gezien het negatieve resultaat van deze Baeyer-Villiger oxidatie, dat voornamelijk moet worden toegeschreven aan de grote reaktiviteit van het quadricyclaansysteem, werden geen verdere pogingen ondernomen om uit het methylketon 193 door middel van een Baeyer-Villiger oxidatie het acetaat 194 te bereiden.

De synthese van het trimethylsilyloxyquadricyclaan 199 werd benaderd, zoals is weergegeven in Schema 3. Het norbornenon 197 werd bereid uit α -acetoxyacrylonitril 196 en cyclopentadien volgens Bartlett en Tate⁸. Een mengsel van 196 en cyclopentadien werd gedurende 3 uur verhit op 100⁰.

SCHEMA 3



Het Diels-Alder adduut werd na destillatie bij 126-128⁰/11 mm (lit.⁸ 132-137⁰/18 mm) in 74% opbrengst verkregen (lit.⁸ 62%). Alkalische hydrolyse (2 uur, 100⁰) van dit Diels-Alder adduut gaf het norbornenon 197 in een opbrengst van 84% (lit.⁸ 82%).

De silylering van 197 werd uitgevoerd met trimethylsilyl trifluormethaansulfonaat, zoals is beschreven door Simchen en Kober⁹ voor de silylering van carbonylverbindingen. Reacties van carbonylverbindingen met trimethylsilyl trifluormethaansulfonaat in aanwezigheid van triethylamine vinden in het algemeen sneller plaats en geven hogere opbrengsten dan met trimethylsilylchloride⁹. Een ander voordeel van deze methode is dat de silylether onder watervrije omstandigheden kan worden bereid. Behandeling van het norbornenon 197 met triethylamine en trimethylsilyl trifluormethaansulfonaat in droge benzeen gaf na 2 uur roe-

ren bij 0° de silylether 198, die na destillatie (28-29°/ 0.5 mm) als een heldere vloeistof in een opbrengst van 68% werd verkregen.

De structuur van de silylether 198 werd vastgesteld met behulp van IR- en NMR-spektroskopie. Het IR-spektrum vertoonde zwakke absorpties bij 3080, 3060 en 3030 cm⁻¹ voor de olefineprotonen en absorpties bij 1610 (C=C-OSi(CH₃)₃, breed) en 1550 (C=C) cm⁻¹. Het NMR-spektrum (CDCl₃) gaf een multiplet bij δ 6.77 ppm voor de olefineprotonen H₅ en H₆, een doublet (J_{H₃H₅} ~ 3 Hz) bij δ 5.10 ppm voor het olefineproton H₃, multipletten bij δ 3.33 en δ 2.97 ppm voor de bruggehoofdprotonen H₁ en H₄, een multiplet tussen δ 1.90-2.23 ppm voor de methyleenprotonen en een singulet van 9 protonen bij δ 0.17 ppm voor de methylprotonen.

Bij pogingen om de silylether 198 fotochemisch te cyclizeren, werd gebruik gemaakt van een Rayonet RPR-100 reaktor voorzien van 300 of 350 nm lampen. In geen van de gevallen werd een eenduidige produktvorming waargenomen. Er werd een mengsel van produkten verkregen waaronder het norbornenon 197 als een van de hoofdprodukten. Uit de NMR-spektra bleek, dat ook silylverbindingen aanwezig waren, echter er kon niet worden vastgesteld of de vorming van het trimethylsilyloxyquadricycloaan 199 had plaatsgevonden.

Uit het bovenstaande moge blijken, dat de synthese van de quadricycloanen 194 en 199 uit het acetylquadricycloaan 193 respectievelijk het trimethylsilyloxynorbornadien 198 geen eenvoudige zaak is. Dit wordt met name veroorzaakt door de grote reaktiviteit van het quadricycloaansysteem ten opzichte van zowel elektrofiële als nucleofiële reagentia. Opgemerkt dient te worden, dat de hiervoor beschreven methoden in het tijdsbestek van dit onderzoek niet tot in detail konden worden uitgewerkt, wellicht kunnen door modificaties van de reactie-omstandigheden betere resultaten worden bereikt.

De algemene opmerkingen gemaakt in § 2.3 gelden ook voor de experimenten die hier worden beschreven.

2-Acetylbicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dieen 192 werd bereid uit acetylacetyleen 191 (but-3-yn-2-on) en cyclopentadien volgens Jones en medewerkers⁴. In afwijking van het voorschrift werd het mengsel gedurende 2 uur verhit op 80° in een "hoge druk" vat. Het dieen 192, dat verontreinigd was met dicyclopentadien, vertoonde IR-absorpties bij 3060 (C=C-H), 1655 (C=O), 1580, 1540 (C=C) cm⁻¹; Het NMR-spektrum gaf absorpties bij δ 7.63 (d, $J_{H_3H_4} \sim 3$ Hz, H₃), 6.63-6.90 (m, 2H, H₅ en H₆), 3.87 (d, $J_{H_1H_6} \sim 1.5$ Hz, H₁), 3.70 (m, 1H, H₄), 2.17 (s, 3H, -C-CH₃), 2.00 (smal m, 2H, H₇H₇). Dit ruwe Diels-Alder addukt 192, dat gemakkelijk polymeriseert bij kamertemperatuur, werd niet verder gezuiverd, maar direct gebruikt voor de bereiding van het 1-acetylquadricyclaan 193.

1-Acetyltetracyclo[3.2.0.0^{2,7}.0^{4,6}]heptaan 193 (acetylquadricyclaan) werd bereid uit het dieen 192 zoals is beschreven door Koser en Yu⁵. Een oplossing van het dieen 192 (10 g, 75 mmol) en bis(dimethylamino)benzofenon (0.3 g, 1.1 mmol) in ether (60 ml) werd gedurende 28 uur bestraald in een Rayonet RPR-100 uitgerust met 350 nm lampen. Na verwijdering van het oplosmiddel en de sensitizer werd het residu gedestilleerd (34°/0.05 mm, lit.⁵ 45-47°/0.5 mm), waarbij het 1-acetylquadricyclaan 193 als een heldere vloeistof in een opbrengst van 60% (lit.⁵ 89%) werd verkregen. IR ν 3070 (cyclopropyl C-H), 1650 (C=O) cm⁻¹; NMR (CD₃COCD₃) δ 2.33-2.63 (m, 2H, H₅ en H₇), 1.93-2.17 (m, 3H, H₂H₃H₄), 1.77 (s, 3H, -C-CH₃), 1.53-1.70 (m, 2H, H₆H₆).

Behandeling van het 1-acetylquadricyclaan 193 met mCPBA.

Aan een oplossing van 193 (1.0 g, 7.5 mmol) in CH₂Cl₂ (20 ml)

werd *m*CPBA (1.4 g, 8.1 mmol) toegevoegd. Er trad onmiddellijk een exotherme reactie op (kokende CH_2Cl_2). Na enkele minuten ontstond een wit neerslag dat gekarakteriseerd werd als *m*CBA. Na 17 uur roeren bij kamertemperatuur werd het neerslag afgefiltreerd, het filtraat gewassen met Na_2CO_3 aq. (5%) en water. Na drogen (MgSO_4) en afdestilleren van het oplosmiddel werd een lichtgele olie verkregen (1.4 g). Een dunnelaagchromatogram (silicagel/tolueen) toonde de aanwezigheid aan van 2 componenten, die met behulp van kolomchromatografie (silicagel/tolueen) en preparatieve dunnelaagchromatografie (silicagel/tolueen) gedeeltelijk konden worden gescheiden. Beide componenten werden als een heldere olie verkregen. De eerste component (de bovenste band op de preparatieve dunnelaagplaat) werd op grond van de spektrale gegevens toegekend aan het 3-exo,endo-acetyl-5-exo- α -chlorbenzoxytricyclo[2.2.1.0^{2,6}]heptaan 195. Het IR-spektrum vertoonde absorpties bij 3050 (cyclopropyl C-H), 1700 (C=O, $-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}_3$ en $\text{ClC}_6\text{H}_5-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{O}-$) en 1565 (C=C) cm^{-1} . Het NMR-spektrum (CDCl_3) gaf absorpties bij δ 7.77-8.00 (m, 2H), 7.23-7.63 (m, 2H), 4.93 (breed s, 1H, H_5), 2.40-2.67 (m, 2H, H_3 en H_4), 2.20 en 2.10 (twee singuletten, 3H, $-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}_3$, verhouding circa 1:1), 1.27-2.00 (komplex absorptiepatroon, 5H, $\text{H}_1\text{H}_2\text{H}_6\text{H}_7\text{H}_7$). Massaspektrum, m/e 290, 292 (M^+ , 1Cl), 247, 249 (M^+-43 , 1Cl).

Het NMR-spektrum (CDCl_3) van de tweede component gaf absorpties bij δ 7.77-8.00 (m, 2H), 7.23-7.63 (m, 2H), 5.60 en 5.00 (twee multipletten, 1H, verhouding 1:3), 2.77 en 2.50 (twee multipletten, 1H, verhouding 1:3), 2.33, 2.27 en 2.13 (drie singuletten, 5H, verhouding $\sim 1.8:1:1$), 1.50-1.93 (m, 4H). Uit de absorpties tussen δ 7.77-8.00 en δ 7.23-7.63 ppm blijkt dat deze tweede component waarschijnlijk eveneens door een elektrofiele additie van *m*CPBA aan 193 is ontstaan. De structuur van deze verbinding kon niet nader worden vastgesteld.

Behandeling van het 1-acetylquadricycloaan 193 met mCBA.

Aan een oplossing van 193 (600 mg, 4.5 mmol) in CH_2Cl_2 (15 ml) werd *m*CBA (800 mg, 5.1 mmol) toegevoegd. Na 2 uur roeren bij kamertemperatuur werd gewassen met Na_2CO_3 aq. (5%) en water. Na drogen (MgSO_4) en afdampen van het oplosmiddel werd een heldere olie verkregen (1.1 gram). De spectrale gegevens waren identiek aan die van de eerste component verkregen uit de reactie van 193 met *m*CPBA.

Bicyclo[2.2.1]hepta-5-ene-2-one 197 (norbornenon) werd bereid volgens Bartlett en Tate⁸. Een mengsel van cyclopentadien (23.0 g, 0.35 mol) en α -acetoxyacrylonitril (27.0 g, 0.24 mol) werd gedurende 3 uur op 100° verhit. Destillatie van het reactieproduct bij 50-64°/11-12 mm gaf hoofdzakelijk dicyclopentadien. Het Diels-Alder adduut werd tenslotte in een opbrengst van 74% verkregen door middel van destillatie bij 126-128°/11 mm (lit.⁸ 62%, 132-137°/18 mm). Het Diels-Alder adduut (30.0 g, 0.17 mol) werd vervolgens toegevoegd aan een oplossing van NaOH (80 gram) in water (800 ml). Na 2 uur koken werd het mengsel met stoom gedestilleerd. Het destillaat werd geëxtraheerd met ether en de gekombineerde etherlagen werden gedroogd (MgSO_4) en ingedampt. Het residu werd gedestilleerd (57°/10 mm, lit.⁸ 59°/18 mm) waarbij het norbornenon 197 in een opbrengst van 84% werd verkregen (lit.⁸ 82%). Smeltpunt 22-23° (lit.⁸ 22-23°). IR ν 3060 (C=C-H), 1750, 1735 (C=O, schouder bij 1700) cm^{-1} ; NMR (CCl_4) δ 6.43-6.60 (m, 1H), 6.00-6.17 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.00-2.23 (d van m, $J \sim 9$ Hz, 1H), 1.83-2.00 (d, $J \sim 9$ Hz, een deel van een AB patroon), 1.77 (m, 2H).

2-Trimethylsilyloxybicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene 198. Aan een ijskoude oplossing van norbornenon 197 (5.04 g, 46.7 mmol) en triethylamine (5.93 g, 58.7 mmol) in droge benzeen (20 ml) werd onder roeren langzaam trimethylsilyl trifluormethaansulfonaat (Fluka) (10.5 g, 47.2 mmol) toegevoegd (N_2 atmosfeer). Na 2 uur roeren bij 0° werd de

heldere benzeenlaag onder een N_2 atmosfeer afgescheiden. Het oplosmiddel werd verwijderd en het residu gedestilleerd bij $28-29^\circ/0.5$ mm, waarbij de silylether 198 als een heldere vloeistof in een opbrengst van 68% werd verkregen. IR ν 3080, 3060, 3030 (C=C-H), 1610 (C=C-OSi(CH₃)₃, breed) en 1550 (C=C) cm^{-1} ; NMR (CDCl₃) δ 6.77 (m, 2H, H₅ en H₆), 5.10 (d, $J_{H_3H_5} \sim 3$ Hz, 1H, H₃), 3.33 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 1.90-2.23 (m, 2H, H₇H₇'), 0.17 (s, 9H, OSi(CH₃)₃). Bij kamertemperatuur kan de silylether 198 gedurende 3 dagen in een N_2 atmosfeer worden bewaard zonder dat ontleding of polymerisatie optreedt (kontrole met behulp van NMR). Aan de lucht echter vindt een snelle ontleding plaats tot het norbornenon 197.

Bestraling van 198. De bestralingen werden uitgevoerd met een Rayonet RPR-100 reaktor, die was uitgerust met 300 of 350 nm lampen. De volgende procedure werd gevolgd: een oplossing van de silylether 198 (4.5 g, 25.0 mmol) en bis(dimethylamino)benzofenon (0.3 g, 1.1 mmol) in droge ether (500 ml) werd na doorleiden van stikstof in een kwartsbuis bestraald. De reactie werd gevolgd met NMR. De bestraling werd beëindigd wanneer de karakteristieke vinylabsorpties van het uitgangsprодукт 198 volledig waren verdwenen (21-50 uur). Na verwijdering van het oplosmiddel en de sensitizer (N_2 atmosfeer) werd het residu onder vacuüm gedestilleerd. In alle gevallen bestonden de frakties uit meerdere producten. Het norbornenon 197 was een van de hoofdprodukten. Uit de NMR-spektra bleek dat ook silylverbindingen aanwezig waren. Vanwege de gekompliceerdheid van deze spektra was een nadere analyse niet mogelijk.

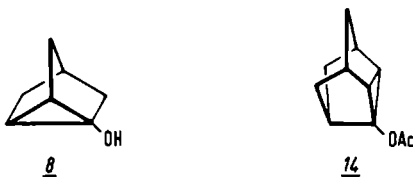
REFERENTIES

1. B. Deppisch, H. Guth, H. Musso en E. Osawa, Chem. Ber. 109, 2956 (1976).

2. H.K. Hall, Jr., C.D. Smith en J.H. Baldt, J. Amer. Chem. Soc. 95, 3197 (1973).
3. A. Nickon, J.L. Lambert, R.O. Williams en N.H. Werkstiuk, *ibid.* 88, 3354 (1966).
4. E.R.H. Jones, G.H. Mansfield en M.C. Whiting, J. Chem. Soc. 4073 (1956).
5. G.F. Koser en S.M. Yu, J. Org. Chem. 38, 1755 (1973).
6. S.J. Cristol, W.Y. Lim en A.R. Dahl, J. Amer. Chem. Soc. 92, 4013 (1970).
7. S.F. Nelsen, J.P. Gillespie, P.J. Hintz en E.D. Seppanen, *ibid.* 95, 8380 (1973).
8. P.D. Bartlett en B.E. Tate, *ibid.* 78, 2473 (1956).
9. G. Simchen en W. Kober, Synthesis 259 (1976).

This thesis deals with the synthesis and properties of homocuneane derivatives.

The literature about the base catalyzed electrophilic substitution on saturated carbon with carbon as leaving group (SE-reaction) has been reviewed in Chapter 1. In open chain systems the stereochemical course of this reaction is strongly dependent on the nature of the solvent, e.g. inversion of configuration (with respect to carbon as leaving group) in solvents of high dissociating power capable of donating protons, and retention of configuration in low dielectric nondissociating solvents. In cyclic systems in which the carbonyl leaving group remains in the same molecule, structural effects seem to be more important than solvent effects in governing the stereochemical course of the SE-reaction. This has been demonstrated by Nickon *et al.*¹ for the homoketonization of 1-hydroxynortricyclane 8 and 2-acetoxytriaxane 14. Both in polar and nonpolar media the cyclopropanol ring opening in these polycyclic structures proceeds almost exclusively with *inversion* of configuration.



The base induced homoketonization of strained polycyclic bridgehead alcohols in which the bridgehead is being flanked by four- and/or five-membered rings has actively been investigated in recent years. It was found that in these

1. a) A. Nickon, J.L. Lambert, R.O. Williams and N.H.

Werkstiuk, J. Amer. Chem. Soc. 88, 3354 (1966);

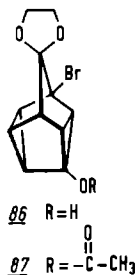
b) A. Nickon, D.F. Covey, G.D. Pandit and J.J. Frank, Tetrahedron Lett. 3681 (1975).

structures homoketonization proceeds with exclusive *retention* of configuration independent of the solvent, which is in contrast with the *inversion* observed for the aforementioned cyclopropanol containing polycyclic compounds.

Bridgehead polycyclic alcohols, containing cyclobutanol and/or cyclopentanol rings, which were studied in this context, show quite a diversity, viz. homocubanol, 1,3-bishomocubanol, birdcage alcohol, tricyclo[3.2.0.0^{2,6}]heptanol and tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octanol.

However, the cyclopropanol containing systems, studied so far, are limited to two rather related structures. Therefore, *inversion* of configuration observed for Nickon's nortricyclane and triaxane system, may not be a general feature for the base induced ring opening of cyclopropanols constrained in a polycyclic structure, but instead may be typically associated with these substrates.

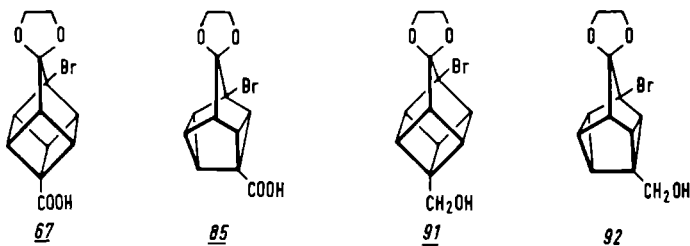
Consequently, it was decided to study the SE-type reaction in the homocuneane cage systems 86 and 87 in which a cyclopropanol is incorporated in a polycyclic structure related to triaxane but which is considerably more strained.



Chapter 2 deals with the synthesis of appropriately substituted homocuneane derivatives. The chapter commences with a brief review of Ag(I) catalyzed isomerization reactions of strained polycyclic cage compounds, particularly homocubanes. Attention is given to synthetic routes leading to the homocubane skeleton.

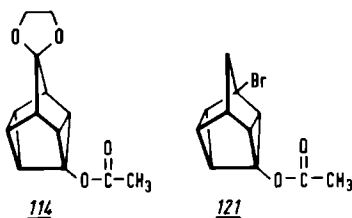
1-Bromohomocubane-4-carboxylic acid 67 was chosen as

starting material as it is readily available in large quantities. Attempts to prepare homocuneane carboxylic acid 85 by direct isomerization of 67 or its methylester with either AgNO_3 in $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ or AgClO_4 in benzene were unsuccessful. To circumvent this problem, the acid 67 was reduced to the homocubane methylalcohol 91, which then was treated with AgNO_3 in $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$. A rapid isomerization to homocuneyl methylalcohol 92 was accomplished (yield 80%).

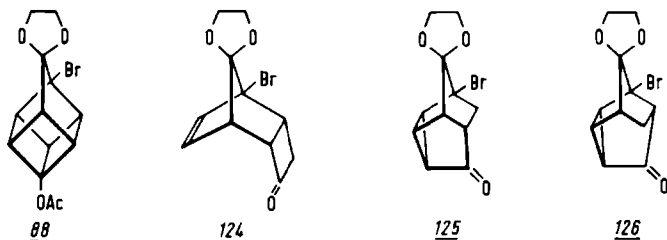


successful.

The deamination approach was also chosen for the preparation of homocuneyl acetates 114 and 121.



The Ag(I)-catalyzed isomerization of 1-bromohomocubane-9-on ethylene ketal 88, which is readily available from homocubane carboxylic acid 67, was also considered as a possible route to homocuneyl acetate 87. Treatment of 88 with AgNO₃ in MeOH/H₂O gave a mixture of three compounds to which structures 124, 125 and 126 could be assigned on the basis of spectral data. Acetate 87 was not formed under these conditions. However, treatment of acetate 88 with AgClO₄ in refluxing toluene gave acetate 87 in 80% yield.

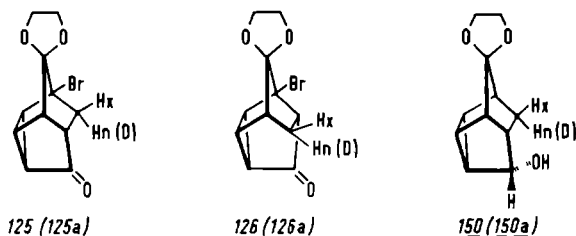


To gather more information about the influence of the reaction medium in the Ag(I)-catalyzed isomerization a few other 4-substituted homocubane compounds (R = H, CH₃, CH₂CN, NH₂, OH and OEt) were treated with AgNO₃ in MeOH/H₂O. Homocubyl acetate, alcohol and amine showed a divergent behaviour in MeOH/H₂O and gave in high yield tricyclonononon 124. A radical mechanism is proposed for the formation of 124, 125 and 126 from acetate 88.

Homocuneyl alcohol 86 could neither be obtained by

direct deamination of amine hydrochloride 97 in H_2O , nor by LAH reduction of acetate 87 and acid catalyzed transesterification of 87 in ethanol. In all three cases, mixtures of cage opened products were obtained.

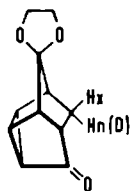
Chapter 3 describes the base induced homoketonization of acetates 87, 114 and 121. Homoketonization experiments with acetate 87 were performed with NaOMe in MeOH at room temperature. In a fast reaction 87 gave a crystalline mixture of two isomeric ketones, m.p. $105-130^\circ$, in 86% yield. Separation of these ketones was accomplished by fractional crystallization from CCl_4 or careful column chromatography on silica. Structures 125 (m.p. $129-131^\circ$) and 126 (m.p. $155-156^\circ$) were assigned on the basis of elemental analysis and spectral data, and supported by chemical transformation. Analysis of the proton NMR-spectra of 125 and 126 was accomplished by using snift reagent $Pr(fod)_3$ and decoupling techniques. The structural relation between 125 (125a) and 126 (126a) was unequivocally proven by LAH reduction and subsequent debromination with Li in *t*-BuOH to give the single alcohol 150 (150a).



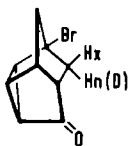
The stereochemistry of the cage opening of acetate 87 was established by performing the homoketonization with NaOMe in MeOD. A mixture of two monodeuterated ketones 125a and 126a was obtained. NMR-data clearly indicate the incorporation of the deuterium atom into the *endo* position. Hence, the base catalyzed homoketonization of homocuneyl acetate 87 proceeds with exclusive *retention* of configuration. This result represents the first example of a strained polycyclic molecule containing a cyclopropanol ring which opens

with *retention* of configuration.

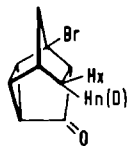
In order to exclude any steric and electronic effect of the bromine atom at C₁ and of the relatively bulky ethylene ketal function on this stereochemical course, the debrominated and deketalized acetates 114 and 121 were treated with NaOMe in MeOH under the same conditions as described for acetate 87. Debrominated acetate 114 was rapidly transformed into ketone 151. NMR-analysis of both the non-deuterated ketone 151 and mono-deuterated 151a clearly revealed that the homoketonization proceeds with exclusive *retention* of configuration. Deketalized acetate 121 gave a mixture of ketones 152 and 153. Although several analytical techniques were used, separation of these ketones could not be achieved. To circumvent the separation problem, the mixture of ketones was reduced with LiAlH(O-t-Bu)₃ and the obtained mixture of alcohols subsequently debrominated with Li in t-BuOH. The single alcohol 156 was isolated in 72% overall yield. Its structure was unambiguously assigned by IR and NMR fingerprint comparison with an authentic sample. Resonances in the PMR spectra were assigned by using Eu(dpm)₃ and decoupling techniques. The stereochemistry of the ring opening could be readily determined by treating acetate 121 with NaOMe in MeOD and subsequent reduction and debromination of the mono-deuterated ketones 152a and 153a. NMR-analysis of the mono-deuterated alcohol 156a showed that deuterium incorporation was specifically into the C₂-*endo*-position. Clearly the stereochemical course of the base induced homoketonization of deketalized acetate 121 is the same as that of the ketal containing substrate 87.



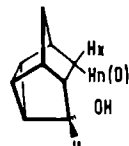
151 (151a)



152 (152a)



153 (153a)



156 (156a)

The stereochemistry is not affected by the ketal function.

The base induced homoketonization of homocuneyl acetates is a highly stereospecific process proceeding with exclusive *retention* of configuration. This stereochemistry is completely opposite to the results, viz. *inversion* of configuration, obtained by Nickon *et al.*¹ for the cyclopropanol opening in 1-hydroxynortricyclane 8 and 2-acetoxypentacyclo[3.1.0]hexane 14, but rather conforms to the general stereochemical pathway observed for the base catalyzed ring opening of cyclobutanol and cyclopentanol containing strained polycyclic structures. Conclusively, the stereochemistry of the base induced cyclopropane ring opening in polycyclic molecules is not primarily determined by the specific nature of the cyclopropane ring. The striking difference in stereochemistry of cyclopropanol cleavage in the triaxane and homocuneane system can hardly be attributed to steric factors, as both substrates and their homoketonized products show a strong structural relationship. However, a considerable amount of strain energy is introduced by constructing the homocuneane skeleton from the triaxane system by connecting the C₆ and C₈ carbon atoms, suggesting that strain effects may play an important role. Additional support for this view was elegantly provided by Miller and Dolce², who recently studied the base catalyzed bis-homoketonization of homocuneane 4,5-diol.

The remarkable divergency in the stereochemistry of the cyclopropanol ring opening reaction can be explained by considering the effect of strain on the process of bond cleavage of the respective homo-enolate anions. The first step in the homoketonization process involves the formation of a carbanionic species. In highly strained polycyclic structures one may expect that the carbanionic centre will rapidly move away from the developing carbonyl function with a concomitant release of a considerable amount of

2. R.D. Miller and D.L. Dolce, Tetrahedron Lett. 1023 (1977).

strain energy. As a consequence, the carbanionic centre will be hardly shielded by the departing carbonyl function and rapidly be protonated on its open face by solvent molecules favorably disposed around the polar carbonyl group. The stereochemical result is *retention* of configuration.

In less strained systems, the strain is not large enough to enforce the carbanionic centre to separate completely from the electrophilic carbonyl function leaving a substantial homoconjugative stabilization of the incipient carbanionic species. Protonation of this carbanionic species in which the *endo*-side is homoconjugatively shielded by the carbonyl group, will preferentially take place from the *exo*-side and accordingly will result in *inversion* of configuration.

In conclusion, the stereochemical course of the base induced homoketonization of strained polycyclic alcohols is highly dependent on the possibility for homoconjugative stabilization during the C-C bond cleavage of the homo-enolate anion. Effective homoconjugative stabilization can only be envisaged in those cases where the strain energy associated with the C-C bond to be cleaved in the homoketonization process permits effective orbital overlap.

In acid media the cleavage of cyclopropanols generally occurs with *retention* of configuration at the site of electrophilic attack. The homoenols and homoenolacetates which have been studied include 1-hydroxynortricyclane 8 and 2-acetoxytriaxane 14. Until recently, this stereochemical pathway was accepted as a general characteristic for the SE_2 reaction. However, Nickon *et al.*^{1b,3} demonstrated that both steric factors and solvent combinations can play a dramatic role in controlling the stereochemistry of this ring opening in polycyclic structures. In view of the results

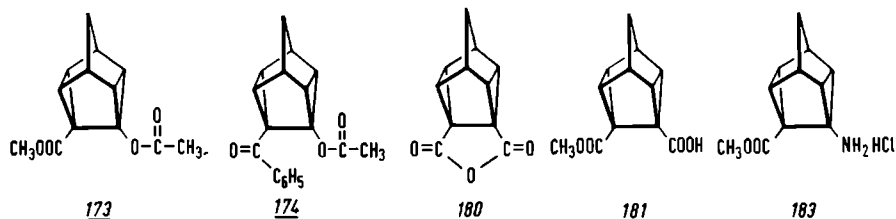
3. A. Nickon, J.J. Frank, D.F. Covey, Y.-i Lin, J. Amer. Chem. Soc. 96, 7574 (1974).

described above, strain features in polycyclic systems may also be of importance in determining the stereochemistry of the acid induced homoketonization. Therefore, the acid catalyzed cyclopropanol ring opening in the homocuneane system was studied.

Treatment of acetate 87 with HCl (aq.) in MeOH at room temperature afforded a mixture of ring opened ketones 125 and 126.

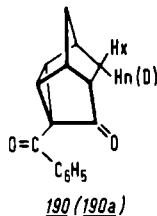
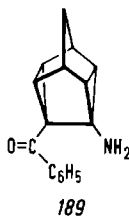
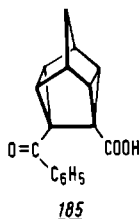
The stereochemistry of this SE_2 reaction was established by performing the reaction in DCl/CH_3OD . A mixture of mono-deuterated ketones 125a and 126a was obtained. NMR-analysis unequivocally showed that deuterium was introduced exclusively at the *endo*-positions. Evidently, the acid catalyzed homoketonization of homocuneyl acetate 87 takes place with *retention* of configuration. This result nicely conforms to the general pattern of the SE_2 type reaction in cyclopropanols.

Chapter 4 deals with the effect of a carbanion stabilizing substituent at C_5 on the regiospecificity of the cage opening in the homocuneane system. For this purpose the synthesis of 4-acetoxy-5-carbomethoxy-homocuneane 173 and 4-acetoxy-5-benzoyl-homocuneane 174 was undertaken. Treatment of anhydride 180 with MeOH/NaOMe gave carboxylic acid 181 in 80% yield. Transformation of acid 181 into amine hydrochloride 183 was achieved by conversion of 181 to the carbonylazine and subsequent Curtius rearrangement (yield, 69%). Deamination of 183 with $NaNO_2$ in AcOH gave a complex mixture of at least seven products (GLC). Isolation of the



desired product, i.e. acetate 173 (yield circa 10% according to GLC), by chromatography and sublimation was not very successful.

Treatment of anhydride 180 with diphenylcadmium gave carboxylic acid 185 in 70% yield. For the preparation of acetate 174 essentially the same route was followed as described for acetate 173. Deamination of amine 189 gave almost pure acetate 174 in 90% yield.



Treatment of crude acetate 173 with NaOMe in MeOH gave a mixture of 4 products which could not be separated. No conclusions with respect to cage opening of 173 could be drawn.

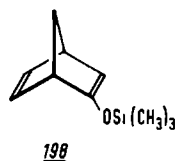
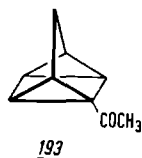
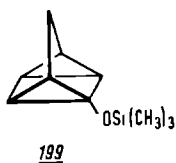
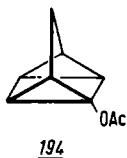
Acetate 174 reacted almost instantaneously with NaOMe in MeOH, giving half cage ketone 190 as the single product.

NMR-analysis of ketone 190 and mono-deuterated ketone 190a by using shift reagent $\text{Eu}(\text{fod})_3$ and decoupling techniques, clearly revealed that the homoketonization proceeds with exclusive *retention* of configuration. The cage opening in system 174 is not affected by the presence of a carbanion stabilizing substituent at C_5 , as is evident from the isolation of 190 as the sole product.

The appendix describes some preliminary experiments towards the preparation of quadricyclane derivatives 194 and 199. These systems contain a cyclopropane confined in a cage structurally closely related to nortricyclane. Homoketonization of these quadricyclanes would provide another test for the validity of the concept that the stereochemistry of base induced cyclopropanol ring opening is

strongly influenced by the strain energy of the system.

Unfortunately, attempts to prepare acetate 194 by a Baeyer-Villiger oxidation of ketone 193, failed. In the limited time available photocyclization of trimethylsilyl-oxynorbornadiene 198 to 199 could not be accomplished.



De auteur van dit proefschrift bezocht van 1958-1962 de Pius XII Ulo (diploma A en B) en van 1962-1965 het Dominicus College (diploma H.B.S.-B) te Nijmegen. Na het vervullen van de militaire dienstplicht bij het Trompetterkorps der Artillerie te Breda (1966-1967), werd in september 1967 begonnen met de studie in de scheikunde aan de Katholieke Universiteit te Nijmegen. Het kandidaatsexamen scheikunde (S1) werd afgelegd in juni 1970. Voor het doktoraalexamen, dat werd afgelegd in januari 1974, werd organische chemie (Prof.Dr. B. Zwanenburg) als hoofdvak gekozen en farmakologie (Prof.Dr. J.M. van Rossum) alsmede anorganische chemie (Prof.Dr.Ir. J.J. Steggerda) als bijvak. De aantekening onderwijsbevoegdheid werd behaald in mei 1977 onder leiding van Drs. C.H. van der Ent en Drs. F.J.C.M. Arnold. Op 1 februari 1974 werd hij aangesteld als wetenschappelijk medewerker aan het laboratorium voor Organische Chemie van de Nijmeegse Faculteit der Wiskunde en Natuurwetenschappen en werd onder leiding van Prof.Dr. B. Zwanenburg en Dr. A.J.H. Klunder een begin gemaakt met het in dit proefschrift beschreven onderzoek.

1

In zijn discussie aangaande het reductiemechanisme van epidithiodioxo-piperazines met trifenylfosfine neemt Sammes ten onrechte de mogelijkheid van epimerisatie niet in beschouwing.

P.G. Sammes in "Progr. Chem. Org. Nat. Prod.", Springer-Verlag, Ed. W. Herz, H. Grisebach en G.W. Kirby, 32, 51 (1975).

2

Door Toru en medewerkers is bij de synthese van het 3,5-diacetoxy-1-cyclopenteen uit 3,5-dibroom-1-cyclopenteen zowel de uitgangsstof als het reactieproduct op onvoldoende wijze gekarakteriseerd.

T. Toru, S. Kurozumi, T. Tanaka, S. Miura, M. Kobayashi en S. Ishimoto, Synthesis, 867 (1974).

S. Kurozumi, T. Toru, T. Tanaka, S. Miura, M. Kobayashi en S. Ishimoto, Bull. Chem. Soc. Japan, 50, 1357 (1977).

3

Leigh en Taylor nemen ten onrechte aan dat Schmidt en medewerkers bij de bereiding van het 2,5-(epidithio)prolyl-proline anhydride zijn uitgegaan van het 2,5-dimercapto-prolyl-proline anhydride met de trans konfiguratie.

C. Leigh en A. Taylor, Advan. Chem. Ser., 1976, 228 (1976).

E. Oehler, F. Tataruch en U. Schmidt, Chem. Ber., 106, 165 (1973).

4

De M.A.C.-waarde van tolueendiisocynaat dient minstens met een faktor 6 te worden verlaagd.

Chemiekaarten; gegevens voor veilig werken met chemicaliën. Uitgegeven door de Nederlandse Vereniging van Veiligheids-Technici, het Veiligheidsinstituut en de Vereniging van de Nederlandse Chemische Industrie (1977).

D.H. Wegman, J.M. Peters, L. Pagnotto en L.J. Fine, Brit. J. Ind. Med., 34, 196 (1977).

De verhandeling van Fauchère en Petermann kan worden beschouwd als de bevestiging van inzichten die reeds zeven jaar bestonden.

J.L. Fauchère en C. Petermann, Helv. Chim. Acta, 61, 1186 (1978).

De vorming van slechts één glutathion koppelingsprodukt bij het metabolisme van styreenoxide in de geperfundeerde rattelever, gevonden door Ryan en Bend, moet in twijfel worden getrokken.

A.J. Ryan en J.R. Bend, Drug Metab. Disp., 5, 363 (1977).

F. Seutter-Berlage, L.P.C. Delbressine, F.L.M. Smeets en H.C.J. Ketelaars, Xenobiotica, 8, 413 (1978).

F. Seutter-Berlage en medewerkers, persoonlijke mededeling.

Een bijdrage tot een waterdichte dopingkontrole is mogelijk door de gekontroleerde ook daadwerkelijk uit de broek te laten gaan.

De geur die de chemikus blijft is niet zo erg als de geur die bij hem blijft.

J.M.C.Th. Arts-Meeuwissen, persoonlijke mededeling.

De mogelijkheid tot inspraak van de burger bij het verlenen van hinderwetvergunningen is onvoldoende.

De onderbezetting van ziekenhuisbedden in de zomer zou kunnen worden opgeheven door de aanvang van het voetbalseizoen met enkele maanden te vervroegen.

